

Zusammenfassende Dokumentation

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

Dolutegravir

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss	22
6.	Anhang	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung.....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	40

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	41
5.2	Stellungnahme der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD).....	66
5.3	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	74
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	82
5.5	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	85
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	91
D.	Anlagen.....	98
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	98
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	108

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 Methoden¹ 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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren

Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin

¹ 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 ≥ 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 2018² sowie deren Aktualisierung von 2019³ und die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 2019⁴ 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.

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

² **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>.

³ **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>.

⁴ **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.

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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 therapie-naive als auch mit einer ART vorbehandelte

Patientinnen und Patienten aus dem Dolutegravir-Arm der Studie ODYSSEY mit einem Körpergewicht von ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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@RKI⁵ 2.0 beträgt 33 Kindern im Alter von ≥ 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 ≥ 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 therapieerfahrenen 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

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

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

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.

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).⁶ 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.⁷

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				

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

⁷Robert 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
a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von \geq 4 Wochen bis $<$ 6 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 \geq 4 Wochen bis $<$ 6 Jahren</u>				
Lopinavir/ Ritonavir	2 x täglich	365	1	365
Raltegravir	2 x täglich	365	1	365
Nevirapin	2 x täglich	365	1	365
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></u>					
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
<u>b) <u>Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></u>					
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 =	2 x 208/52 mg =		730 x 2,6 ml

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		5,2 ml	2 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		
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		
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		
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 - 75 mg	100 mg - 150 mg	2 x 40 mg - 2 x 80 mg	365	730 x 40 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir	60 TSE	145,13 €	1,77 €	0,00 €	143,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 ⁸	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 €
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 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder \geq 4 Wochen bis $<$ 6 Jahre)

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dolutegravir gemäß dem Beschluss vom 21. September 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dolutegravir

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 27.08.2021 B7

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2021):

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. Juli 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

- 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen:		

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 29 Personen

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir	872,11 € - 5232,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lopinavir/ Ritonavir	1515,44 € - 4377,93 €
Raltegravir, GSE (bis 20 kg KG)	2623,74 €
Raltegravir, KTA (ab 11 kg KG)	2221,76 € - 3935,61 €
Nevirapin	823,99 € - 4943,93 €
Abkürzungen: GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; KTA = Kautabletten	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir	872,11 € - 5232,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lopinavir/ Ritonavir	1515,44 € - 4377,93 €
Raltegravir, GSE (bis 20 kg KG)	2623,74 €
Raltegravir, KTA (ab 11 kg KG)	2221,76 € - 3935,61 €
Nevirapin	823,99 € - 4943,93 €
Atazanavir + Ritonavir	
Atazanavir, PSE	7223,11 € - 9028,88 €
Ritonavir, PSE	655,78 €
<i>Gesamt:</i>	<i>7878,89 € - 9684,67 €</i>
Atazanavir + Ritonavir (ab 15 kg KG)	
Atazanavir, HKP	2923,41 €
Ritonavir, FTA	487,07 €
<i>Gesamt:</i>	<i>3410,48 €</i>
Darunavir + Ritonavir (ab 3 Jahre)	
Darunavir, SUE	7.721,50 €
Ritonavir, PSE	655,78 €
<i>Gesamt:</i>	<i>8377,28 €</i>
Darunavir + Ritonavir (ab 3 Jahre)	
Darunavir, FTA	2977,63 €
Ritonavir, FTA	487,07 €
<i>Gesamt:</i>	<i>3464,70 €</i>
Efavirenz (ab 3 Monate)	1444,91 € - 2756,85 €
Etravirin (ab 2 Jahre)	
Etravirin	3808,47 € - 4843,00 €
+ geboosterter PI	3536,02 € - 4377,93 €
<i>Gesamt:</i>	<i>7344,49 € - 9220,93 €</i>
Maraviroc (ab 2 Jahre)	3281,51 € - 6563,02 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapseln; KTA = Kautabletten; TSE/PSE = Tablette/Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; PI: Proteaseinhibitor; SUE = Suspension zum Einnehmen	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dolutegravir
(neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder \geq 4 Wochen bis < 6 Jahre)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dolutegravir gemäß dem Beschluss vom 21. September 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dolutegravir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2021):

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 Kilogramm wiegen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 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 Kilogramm wiegen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

- 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:



Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 29 Personen.

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir	872,11 € – 5 232,64 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Person
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lopinavir/Ritonavir	1 515,44 € – 4 377,93 €
Raltegravir, GSE (bis 20 kg KG)	2 623,74 €
Raltegravir, KTA (ab 11 kg KG)	2 221,76 € – 3 935,61 €
Nevirapin	823,99 € – 4 943,93 €

Abkürzungen: GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen;

KTA = Kautabletten

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Person
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir	872,11 € – 5 232,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lopinavir/Ritonavir	1 515,44 € – 4 377,93 €
Raltegravir, GSE (bis 20 kg KG)	2 623,74 €
Raltegravir, KTA (ab 11 kg KG)	2 221,76 € – 3 935,61 €
Nevirapin	823,99 € – 4 943,93 €
Atazanavir + Ritonavir	
Atazanavir, PSE	7 223,11 € – 9 028,88 €
Ritonavir, PSE	655,78 €
Gesamt:	7 878,89 € – 9 684,67 €
Atazanavir + Ritonavir (ab 15 kg KG)	
Atazanavir, HKP	2 923,41 €
Ritonavir, FTA	487,07 €
Gesamt:	3 410,48 €
Darunavir + Ritonavir (ab 3 Jahre)	
Darunavir, SUE	7 721,50 €
Ritonavir, PSE	655,78 €
Gesamt:	8 377,28 €
Darunavir + Ritonavir (ab 3 Jahre)	
Darunavir, FTA	2 977,63 €
Ritonavir, FTA	487,07 €
Gesamt:	3 464,70 €
Efavirenz (ab 3 Monate)	
Efavirenz	1 444,91 € – 2 756,85 €
Etravirin (ab 2 Jahre)	
Etravirin	3 808,47 € – 4 843,00 €
+ geboosterter PI	3 536,02 € – 4 377,93 €
Gesamt:	7 344,49 € – 9 220,93 €
Maraviroc (ab 2 Jahre)	
Maraviroc	3 281,51 € – 6 563,02 €

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapseln; KTA = Kautabletten; PI = Proteaseinhibitor; TSE/PSE = Tablette/Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Januar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Dolutegravir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutedgraviir (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder \geq 4 Wochen t



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutedgraviir (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder \geq 4 Wochen bis $<$ 6 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dolutedgraviir
- **Handelsname:** Tivicay
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-1 Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ViiV Healthcare GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-637)

Modul 1

(pdf 365,22 kB)

Modul 2

(pdf 456,78 kB)

Modul 3

(pdf 1,00 MB)

Modul 4

(pdf 3,95 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 694,43 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/647/>

03.05.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder \geq 4 Wochen t Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dolutegravir (Tivicay®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a. therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von \geq 4 Wochen bis < 6 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:
Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin

b. therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von \geq 4 Wochen bis < 6 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

- 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.

Stand der Information: August 2020

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 476,66 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
 - Mündliche Anhörung: 07.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dolutegravir - 2021-02-01-D-637*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.02.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.06.2021 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dolutegravir**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ViiV Healthcare GmbH	25.05.2021
Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD)	25.05.2021
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	25.05.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.05.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	21.05.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	25.05.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ViiV Healthcare GmbH						
Ingenhaag, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bernhardt, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Veigl, fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Bickel, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Bauer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Walz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Jumpertz, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Pietsch, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Tivicay
Stellungnahme von	ViiV Healthcare

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt ViiV Healthcare Stellung zur Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der IQWiG-Bericht-Nr. 1092 (Vorgangsnummer des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA): 2021-02-01-D-637) zum Wirkstoff Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) bei Kindern von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre, die mindestens 3 kg wiegen (1).</p> <p>Bei der Behandlung einer HIV-Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern besteht weiterhin dringender Handlungsbedarf, nicht zuletzt weil eine HIV-1-Infektion deutlich aggressiver verläuft als dies bei Erwachsenen der Fall ist und unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tod führt (2, 3). Insbesondere in der hier betrachteten Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren besteht trotz der derzeit verfügbaren Medikamente noch immer ein dringender Bedarf an modernen antiretroviralen Wirkstoffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dolutegravir deckt diesen Bedarf aufgrund einer</p> <ul style="list-style-type: none">- hohen Resistenzbarriere,- hohen antiretroviralen Wirksamkeit,- guten Verträglichkeit und- kindgerechten Darreichungsform. <p>Die Bedeutung von Dolutegravir als bevorzugter Wirkstoff in der antiretroviralen Therapie (ART) für Säuglinge und Kleinkinder zeigt sich ebenfalls in den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA), die die Verwendung von Dolutegravir bereits vor der Zulassung empfohlen haben (4–6). Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) stellte im Rahmen der Zulassung fest: “Hence, dolutegravir is anticipated to be an important drug for children aged 4 weeks and above.” (7)</p> <p>Die WHO/ Unitaid und die Drugs for Neglected Disease Initiative (DNDi) weisen explizit darauf hin, dass bei Säuglingen und Kleinkindern neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Darreichungsform</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>essentiell für eine optimale Therapietreue ist (3, 8). Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich), Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen ART bei (3, 8). Diese Kriterien werden jedoch von den bisher in dieser Altersgruppe zugelassenen Core Agents nicht oder nur sehr eingeschränkt erfüllt. So können insbesondere Kinder Übelkeit und Ängste aufgrund des unangenehmen Geschmacks empfinden, was sich negativ auf die Therapietreue auswirken kann. Derzeit erfüllt keine im Indikationsbereich zugelassene ART alle von der WHO/ Unitaid geforderten Standards für eine optimale pädiatrische ART.</p> <p>Im Gegensatz dazu wird der Wirkstoff Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen den oben genannten Anforderungen der WHO/ Unitaid und DNDi an eine Therapie speziell für Kinder und Säuglinge im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre gerecht. Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, eine gute Verträglichkeit, ein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Die besonders für Säuglinge und Kleinkinder entwickelte Darreichungsform einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen macht den Wirkstoff auch für diese Altersklasse einfach einzunehmen und ist daher förderlich für die Therapietreue (Adhärenz) – eine Grundvoraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg einer ART.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor der Zulassungserweiterung von Dolutegravir für Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren in der kindgerechten Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen war der Wirkstoff bereits als Filmtablette für Patienten ab 6 Jahren zugelassen. Für Erwachsene basiert die Zulassung von Dolutegravir auf Studiendaten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). In fünf Studien der Phase III/IIIB konnte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber anderen Leitlinienempfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie gezeigt werden (9–15).</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen wird angestrebt, zusätzliche klinische Prüfungen zu vermeiden. Aus regulatorischer Sicht stellen einarmige Studien im vorliegenden Indikationsgebiet den Standard in pädiatrischen Anwendungsgebieten dar, sofern übertragbare Daten aus der Erwachsenenpopulation vorliegen. Voraussetzung hierfür sind die Vergleichbarkeit der Erkrankung und des Behandlungserfolges, die pharmakologische Vergleichbarkeit der Dosierung sowie der Nachweis von Sicherheit und Verträglichkeit. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gegeben. Die Zulassung von Dolutegravir für Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) sowie die Zulassungserweiterung auf Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren beruhen daher wie im vorliegenden Anwendungsgebiet üblich auf einarmigen Studien zur Exposition, Wirksamkeit und Sicherheit und der Überprüfung, dass die Daten für Erwachsene auf die pädiatrische Population übertragbar sind. Diese</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übertragbarkeit ist von der EMA bestätigt worden (16, 17). Dies gilt ebenfalls für die hier relevante Zulassungserweiterung auf Säuglinge und Kleinkinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren (18). Die EMA hat Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der vorliegenden Patientenpopulation zugelassen, basierend auf den beiden Studien IMPAACT (P1093) und ODYSSEY WB-PK1/2 und einer Übertragung der Daten aus der Erwachsenenpopulation.</p> <p>ViiV Healthcare möchte darauf hinweisen, dass zurzeit die vergleichende RCT ODYSSEY läuft, die auch Patienten in der hier relevanten Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren umfasst. Ein Manuskript zur ODYSSEY-Studie wird Ende 2021 erwartet. ViiV Healthcare kann die Ergebnisse aus dem Manuskript zur RCT ODYSSEY in Form eines Nutzendossiers vorlegen, dies wäre nach derzeitigem Stand Ende Q1/2022 möglich.</p> <p>ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit, und Auswertungen beschränken sich auf die publizierten Ergebnisse. Ein Zugriff auf die Hauptdatensätze der ODYSSEY-Studie ist auch in Zukunft nicht vorgesehen.</p> <p>In der Gesamtschau bietet Dolutegravir der besonders vulnerablen Population der HIV-1-infizierten Säuglinge und Kinder im Alter von</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren einen therapeutisch bedeutsamen, patientenrelevanten Vorteil. Auf Basis der aktuell vorliegenden Evidenz lässt sich der Zusatznutzen derzeit nur als Zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten, jedoch nicht quantifizieren, da die derzeitige wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht erlaubt. Daher wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 03.05.2021 veröffentlicht. In dieser Stellungnahme adressiert ViiV Healthcare nachfolgend spezifische Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Differenzierung der Teilpopulationen der therapienaiven und der therapieerfahrenen Säuglinge und Kleinkinder • Ableitung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens, Verfügbarkeit von Evidenz (randomisierte kontrollierte Studie ODYSSEY) • Vergleich der antiretroviralen Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 	<p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p> <p>b) <u>Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="212 373 1008 405">• Dosierung von Dolutegravir in der Studie IMPAACT P1093	<p data-bbox="1142 373 2060 478">Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p> <p data-bbox="1142 504 1765 536">Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	<p><u>Anmerkung:</u> Auf Seite 3 merkt das IQWiG an: <i>„Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen. Abweichend vom G-BA differenziert der pU im Weiteren jedoch nicht zwischen den Populationen der therapienaiven und therapieerfahrenen Kinder.“</i></p> <p><u>Position ViiV Healthcare:</u></p> <p>Die Zielpopulation der HIV-1-infizierten Säuglinge und Kleinkinder in der Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre ist insgesamt sehr klein. So beträgt der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Herleitung anhand der Meldedaten des Robert Koch-Instituts (RKI) nur 29 Patienten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Daten zum Anteil therapienaiver oder therapieerfahrener Kinder mit HIV-1-Infektion in der Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre für den</p>	<p>Die Patientenzahl aufgrund einer Abfrage des pharmazeutischen Unternehmers der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI¹ 2.0 beträgt 33 Kindern im Alter von ≥ 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.</p>

¹ Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum 03.12.2020 [online]. URL: <https://survstat.rki.de>.

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutschen Versorgungskontext liegen nicht vor und werden auch vom RKI nicht berichtet.</p> <p>Die im Dossier zur Nutzenbewertung dargestellten Daten der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 bilden gleichwohl die Populationen der therapienaiven und therapieerfahrenen Kinder ab. Gemäß IQWiG-Methodenpapier reicht es aus, wenn mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patient*innen das jeweilige Einschlusskriterium (hier: therapienaiv bzw. therapieerfahren) erfüllen, damit die gesamte Studienpopulation für die Nutzenbewertung in der entsprechenden Teilpopulation herangezogen werden kann (19).</p> <p>Patienten aus der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 in der relevanten Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre waren in 81,3 % der Fälle therapienaiv. Die im Dossier dargestellte Gesamtpopulation der ODYSSEY WB-PK1/2 bildet daher für die Nutzenbewertung die Population der therapienaiven Patienten ab. In der Studie IMPAACT P1093 hingegen waren 80,3 % der Patienten bereits mit einer ART behandelt worden. Die im Dossier dargestellte Gesamtpopulation</p>	<p>Somit resultiert eine Anzahl von ca. 29 für die GKV-Zielpopulation der HIV-1 infizierten Kinder im Alter von ≥ 4 Monaten bis < 6 Jahren.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet bei der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation nicht zwischen therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der IMPAACT P1093 bildet entsprechend die Population der therapieerfahrenen Patienten ab. Somit liegen für jede der beiden Teilpopulationen (therapienaiv; therapieerfahren) Daten vor. Die Darstellung der Studien differenziert aufgrund der oben genannten Punkte nicht zwischen den Populationen der therapienaiven und therapieerfahrenen Kinder (siehe Modul 4, Tabelle 4-42, und IQWiG-Nutzenbewertung, Seite 8/9).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	
S. 5	<p><u>Anmerkung:</u> Auf Seite 5 stellt das IQWiG fest: <i>„Der pU stellt die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation aus den beiden 1-armigen Studien zu Dolutegravir deskriptiv dar, ohne dabei entsprechend der Fragestellung nach Vorbehandlungsstatus zu differenzieren. Er stellt keine Daten zur zweckmäßigen</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dolutegravir (Tivicay®).</p> <p>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.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p>

<p><i>Vergleichstherapie dar und nimmt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</i></p> <p><i>Basierend auf den nicht vergleichenden Daten zu Dolutegravir leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diesen begründet er mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer guten Verträglichkeit sowie dem Vorteil der altersgerechten Darreichungsform von Dolutegravir.</i></p> <p><i>Das Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen auf Basis der 1-armigen Studien zu Dolutegravir abzuleiten, ist nicht sachgerecht, da zu keiner der Fragestellungen Daten für einen Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.“</i></p> <p><u>Position ViiV Healthcare:</u></p> <p>Der beanspruchte Zusatznutzen wird nicht alleinig aus den deskriptiv dargestellten Studiendaten aus IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 abgeleitet, sondern auch daraus, dass Dolutegravir als zusätzliche Therapieoption den dringenden therapeutischen Bedarf für diese besonders vulnerable Population der Säuglinge und Kleinkinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren deckt.</p> <p>Die Behandlung von HIV-1-Infektionen im pädiatrischen Bereich ist mit besonderen Herausforderungen verbunden. Säuglinge und Kleinkinder erfahren meist einen deutlich aggressiveren Verlauf als Erwachsene, der durch eine höhere Viruslast gekennzeichnet ist (2, 3). Die Auswahl an Wirkstoffen für die Population ist eingeschränkt, denn nur wenige moderne ART-Medikamente erfüllen die</p>	<p>a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>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.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p> <p>b) <u>Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p>
---	--

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Voraussetzungen für den Einsatz als Kinderarzneimittel oder sind für diese Altersgruppe zugelassen.</p> <p>Für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren besteht ein dringender Bedarf an antiretroviralen Wirkstoffen, die kindgerecht angewandt werden können. Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, eine gute Verträglichkeit, ein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Die kindgerechte Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen eignet sich daher besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Patienten dieser Altersklasse.</p> <p>Bereits vor der Zulassung in dieser Altersgruppe wurde der Einsatz von Dolutegravir in den Leitlinien von WHO und PENTA ausdrücklich empfohlen, was den dringenden Bedarf von Dolutegravir als weitere Therapieoption für Säuglinge und Kleinkinder weiter unterstreicht (4–6).</p> <p>Die Zulassungserweiterung von Dolutegravir für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren durch die EMA</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>basiert auf den auch im Dossier zur Nutzenbewertung dargestellten Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 sowie auf einem Evidenztransfer aus Daten der Erwachsenenpopulation.</p> <p>Die EMA hat die Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz auf pädiatrische Populationen anerkannt (7, 16, 17). Nachweise für die antiretrovirale Wirksamkeit von HIV-1-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen sind gemäß der <i>EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection (18)</i> und der <i>ICH E11 (R11) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (20)</i> nicht mehr gefordert, um zusätzliche klinische Prüfungen in dieser besonders vulnerablen Population zu vermeiden, sofern eine vergleichbare Wirkstoffexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Pharmakokinetische Untersuchungen belegen, dass mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Säuglingen und Kleinkindern eine vergleichbare Wirkstoffexposition erreicht wird wie mit Dolutegravir als Filmtablette bei Erwachsenen</p>	<p>Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p> <p>a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>Auch wenn die Zulassung für Kinder ≥ 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</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und somit eine vergleichbare Wirksamkeit (Inhibition der Virusreplikation) gewährleistet ist (21, 22). Die Zulassung bestätigt dies (7).</p> <p>Auf Basis der aktuell vorliegenden Evidenz lässt sich der Zusatznutzen von Dolutegravir für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren derzeit nur als zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten, weshalb eine Quantifizierung des Zusatznutzens von ViiV Healthcare nicht beansprucht wird.</p> <p>Die Zulassung erfolgte ohne Auflagen. Als Maßnahme nach Zulassung (Post-Approval Measure) hat sich ViiV Healthcare gegenüber der EMA verpflichtet, ein Manuskript zur laufenden RCT ODYSSEY, die auch Patienten in der hier relevanten Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren umfasst, mit Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit über 96 Wochen vorzulegen. Die RCT ODYSSEY ist eine Studie mit HIV-1-infizierten Patienten unter 18 Jahren, die Dolutegravir mit dem Standard of Care (SOC) vergleicht. Erste Daten aus der RCT ODYSSEY, die kürzlich auf der Conference on</p>	<p>Zusatznutzens für Kinder ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>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 ≥ 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).</p> <p>Die Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) vorgestellt wurden, sind vielversprechend und deuten auf eine Überlegenheit von Dolutegravir hin (23). Genauere Auswertungen liegen derzeit nicht vor. Ein Manuskript zur ODYSSEY-Studie wird für Ende 2021 erwartet.</p> <p>ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie, da die PENTA-Stiftung der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich ist. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit. Ein Zugriff auf die Hauptdatensätze der ODYSSEY-Studie ist auch in Zukunft nicht vorgesehen. ViiV Healthcare kann die Ergebnisse aus dem Manuskript zur RCT ODYSSEY in Form eines Nutzendossiers vorlegen, dies wäre nach derzeitigem Stand Ende Q1/2022 möglich. ViiV Healthcare weist jedoch darauf hin, dass sich Auswertungen aus den oben genannten Gründen auf die publizierten Ergebnisse beschränken.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>b) <u>Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von \geq 4 Wochen bis $<$ 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	-	<p>Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen) weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren (eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen) ab, womit ein grundlegendes Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung nicht erfüllt ist.</p> <p>Eine Übertragung des Zusatznutzens von Dolutegravir der therapieerfahrenen Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, auf die therapieerfahrenen 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).</p> <p>Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kann auch keine Übertragung eines Zusatznutzens therapieerfahrener Erwachsener,</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>Die Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.</p>
S. 5 / 10	<p><u>Anmerkung:</u> Auf den Seiten 5 und 10 merkt das IQWiG an:</p> <p><i>„Der pU selbst nimmt an keiner Stelle einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei führt er in seiner Argumentation zum Zusatznutzen unter anderem die hohe antiretrovirale Wirksamkeit von Dolutegravir an. Diese liegt jedoch in einer Größenordnung, wie sie in einem exemplarischen Abgleich mit publizierten Daten auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie möglich scheint.“</i></p> <p><u>Position ViiV Healthcare:</u></p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG greift in der Nutzenbewertung einen selektierten Aspekt – einen einzelnen Endpunkt – aus einer exemplarisch herangezogenen Studie heraus. Dieses Vorgehen ist nicht zweckdienlich.</p> <p>Der beanspruchte nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird nicht alleinig aus den deskriptiv dargestellten Studiendaten abgeleitet, sondern auch daraus, dass Dolutegravir als zusätzliche Therapieoption den dringenden therapeutischen Bedarf für diese sehr vulnerable Population der Säuglinge und Kleinkinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren deckt.</p> <p>Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, eine gute Verträglichkeit, ein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Die kindgerechte Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen eignet sich daher besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Patienten dieser Altersklasse.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bedeutung von Dolutegravir als bevorzugter Wirkstoff in der ART für Säuglinge und Kleinkinder zeigt sich ebenfalls in den Leitlinien der WHO und des PENTA, die den Einsatz von Dolutegravir über alle Altersgruppen hinweg bereits vor der Zulassung empfohlen haben (4–6). Auch die EMA stellte im Rahmen der Zulassung fest: “Hence, dolutegravir is anticipated to be an important drug for children aged 4 weeks and above.” (7)</p> <p>Gegenwärtig läuft die RCT ODYSSEY mit HIV-1-infizierten Patienten unter 18 Jahren, die Dolutegravir mit dem Standard of Care (SOC) vergleicht. Die RCT ODYSSEY (Evidenzstufe Ib) könnte einen direkten Vergleich mit der zVT für die Nutzenbewertung ermöglichen. Daten für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen jedoch derzeit nicht vor. Ein Manuskript zur ODYSSEY-Studie wird für Ende 2021 erwartet. ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie, da die PENTA-Stiftung der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich ist. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit. Ein Zugriff auf die Hauptdatensätze der ODYSSEY-Studie ist auch in Zukunft nicht vorgesehen. ViiV Healthcare kann die Ergebnisse aus</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass derzeit die randomisierte, kontrollierte Studie ODYSSEY (Dolutegravir vs. Standard of Care, 96 Wochen) für Kinder ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren mit HIV-1, läuft. Die finalen Ergebnisse der Studie werden im Dezember 2021 erwartet. Diese finalen Ergebnisse</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Manuskript zur RCT ODYSSEY in Form eines Nutzendossiers vorlegen, dies wäre nach derzeitigem Stand Ende Q1/2022 möglich. ViiV Healthcare weist jedoch darauf hin, dass sich Auswertungen aus den oben genannten Gründen auf die publizierten Ergebnisse beschränken.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG macht auf Seite 6 folgende Feststellung:</p> <p><i>„Dabei weicht die in der Studie IMPAACT P1093 verwendete Dosis von Dolutegravir für Kinder, die älter als 6 Monate sind und weniger als 6 kg wiegen, von der Vorgabe der Fachinformation ab. Es ist jedoch unklar, wie viele Kinder von dieser Abweichung betroffen waren.“</i></p> <p><u>Position ViiV Healthcare:</u></p> <p>Die Studie IMPAACT P1093 ist eine multizentrische, offene Studie der Phase I/II zur Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Wirksamkeit von Dolutegravir bei HIV-1-infizierten Säuglingen, Kindern und Jugendlichen. Die Studie umfasste entsprechend dieser Zielsetzung mehrere Studienabschnitte und Kohorten. Das Studiendesign hat zur Folge, dass nicht alle Patienten in der Studie IMPAACT P1093 gemäß Fachinformation mit Dolutegravir behandelt wurden.</p> <p>Im Hinblick auf die Zulassung wurde für die Analysen der Studie IMPAACT P1093 eine „Proposed Dose“-Population definiert. Alle Patienten dieser Population wurden gemäß den Vorgaben der Fachinformation behandelt.</p>	<p>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.</p> <p>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 ≥ 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.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für das Dossier zur frühen Nutzenbewertung wurden ausschließlich Daten der Patienten aus der „Proposed Dose“-Population ausgewertet und dargestellt, die in die hier relevante Altersgruppe (≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre) fallen und mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt wurden.</p> <p>Somit wurde sichergestellt, dass die im Dossier aufgeführten Daten nicht von Patienten stammen, die eine von der Fachinformation abweichende Dosierung von Dolutegravir erhalten haben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Daten zu einer Teilpopulation von 51 Kindern vor, bei denen das Alter (≥ 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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte-Nr. 1092, Dolutegravir (HIV-Infektion bei Kindern). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung, Auftrag A21-14, Version 1.0, Stand 28.04.2021 [Zuletzt geprüft am 12.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4416/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dolutegravir_D-637.pdf.
2. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
3. DNDi, Drugs for Neglected Diseases. Pediatric HIV [Zuletzt geprüft am 12.05.2021]. Verfügbar unter: <https://dndi.org/diseases/paediatric-hiv/facts/>.
4. World Health Organisation. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, Policy brief, July 2019 [Zuletzt geprüft am 11.05.2021]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>.
5. World Health Organisation. Updated Recommendations On First-Line And Second-Line Antiretroviral Regimens And Post-Exposure Prophylaxis And Recommendations On Early Infant Diagnosis Of HIV, Dezember 2018 [Zuletzt geprüft am 11.05.2021]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>.
6. Penta Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Penta HIV first and second line antiretroviral treatment guidelines 2019 [Zuletzt geprüft am 12.05.2021]. Verfügbar unter: <https://penta-id.org/news/guidelines/penta-hiv-1st-and-2nd-line-antiretroviral-treatment-guidelines-2019/>.
7. European Medicines Agency. Assessment report Tivicay, 12 November 2020, EMA/CHMP/540603/2020 [Zuletzt geprüft am 12.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tivicay-h-c-2753-x-0058-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. World Health Organisation, Unitaid. Toolkit for research and development of paediatric antiretroviral drugs and formulations; Juli 2018 [Zuletzt geprüft am 11.05.2021]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/hiv/pub/research-dev-toolkit-paediatric-arv-drug-formulation/en/>.
9. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet* 2014; 383(9936):2222–31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2.
10. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19490. doi: 10.7448/IAS.17.4.19490.
11. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *The Lancet HIV* 2017; 4(12):e536–e546. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30095-4.
12. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70(5):515–9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000790.

13. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369(19):1807–18. doi: 10.1056/NEJMoa1215541.
14. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2019; 19(3):253–64. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30036-2.
15. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
16. European Medicines Agency. Assessment report Tivicay, 21 November 2013, EMA/CHMP/772068/2013 [Zuletzt geprüft am 14.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tivicay-epar-public-assessment-report_en.pdf.
17. European Medicines Agency. Assessment report Tivicay, 15 December 2016, EMA/601663/20177 [Zuletzt geprüft am 12.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tivicay-h-c-002753-x-0018-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
18. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection; 2016 [Zuletzt geprüft am 11.05.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf.
19. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020 [Zuletzt geprüft am 12.05.2021]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
20. European Medicines Agency. ICH E11(R1) guideline on clinical trial investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5 2018 [Zuletzt geprüft am 11.05.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ceic.pt/documents/20727/20839/ICH+E11%28R1%29+guideline+on+clinical+investigation+of+medicinal+products+in+the+pediatric+population/539989ee-3782-4093-a90e-fd3241c59e6a>.
21. Bollen P, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. *The Lancet HIV* 2020; 7(8):e533-e544. Verfügbar unter: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007333777&from=export>.
22. Waalewijn H. Pharmacokinetics of dolutegravir 5 mg dispersible tablets in children weighing 6 to < 20 kg dosed using WHO weight bands; Abstract WEAB0401LB; IAS 2019 [Zuletzt geprüft am 12.05.2021]. Verfügbar unter: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4782>.
23. Turkova A. Dolutegravir-based ART is superior to NNRTI/PI-based ART in children and adolescents: Abstract Nr. 1670; 2021.

5.2 Stellungnahme der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD)

Datum	24.05.2021
Stellungnahme zu	IQWiG-Berichte – Nr. 1092 Dolutegravir (HIV-Infektion bei Kindern)
Stellungnahme von	Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) - Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V. Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH Grindelallee 35 20146 Hamburg Dr. Cornelia Feiterna-Sperling, Vorsitzende der PAAD Im Auftrag des Vorstandes der DAIG: PD Dr. med. Stefan Esser, Vorsitzender PD Dr. Christoph Boesecke, Wissenschaftlicher Sekretär

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4	<p>Anmerkung: IQWiG gibt an, dass zum Zeitpunkt der Gutachtererstellung keine Ergebnisse der randomisierten kontrollierten ODYSSEY/PENTA-20 Studie verfügbar waren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diese Ergebnisse liegen vor, sind relevant für die Nutzenbewertung und sollen bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die auf der internationalen Retroviruskonferenz (The Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, März 2021) publizierten Daten dieser randomisierten kontrollierten Studie, in der 396 vorbehandelte Kinder und 311 Therapie-naive Kinder eingeschlossen wurden, zeigte ein signifikant besseres Therapieergebnis für alle Kinder (vorbehandelt oder vorher unbehandelt) unter Dolutegravir im Vergleich zu dem jeweiligen PI- oder NNRTI-basierten Therapiestandard nach 96 Wochen (1).</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass derzeit die randomisierte, kontrollierte Studie ODYSSEY (Dolutegravir vs. Standard of Care, 96 Wochen) für Kinder ≥ 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.</p> <p>Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Dolutegravir</p>

Stellungnehmer: Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
6 Tab. 3	<p>Anmerkung: Das IQWiG sieht auf Basis der im Dossier dargestellten IMPAACT P1093 und ODYSSEY PK-Sub Studien für die therapienaiven und therapieerfahrenen Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren mit einer HIV-1 Infektion keinen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die PAAD sieht in der praktischen Anwendung einen erheblichen Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zu den Wirkstoffen der</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie, der nicht durch die Studiendaten abgebildet wird. Alle drei Wirkstoffe der Vergleichstherapie, die als Kombinationspartner von Abacavir und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin aufgeführt werden, müssen in der Altersgruppe ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren 2x täglich verabreicht werden, während Dolutegravir eine 1x tägliche Gabe erlaubt und zugleich eine hohe Resistenzbarriere aufweist. Im häuslichen Umfeld erleichtert eine möglichst 1x tägliche Medikamentengabe, eine einfache Zubereitung kindgerechter Formulierungen und eine gute Verträglichkeit der Wirkstoffe die Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern. Lopinavir/Ritonavir ist in kindgerechter Formulierung als orale Lösung erhältlich, die allerdings einen Alkoholgehalt von 42.4% und 15.3% von Propylenglykol aufweist. Der bittere Geschmack erschwert zudem die Applikation bei Kindern. Der Wirkstoff Nevirapin ist geschmacklich unproblematisch, aber es besteht eine niedrige Resistenzbarriere, die bei unzureichender Adhärenz schnell zum Therapieversagen führen kann. Der Wirkstoff Raltegravir ist für Neugeborene und Säuglinge in kindgerechter Formulierung zugelassen. Ein Granulat in 100 mg Beuteln muss dabei in aufwendiger Vorbereitung zu einer oralen Lösung zubereitet werden, was zeitaufwendig ist und ein Training erforderlich macht. Weitere Protease-Inhibitoren wie Atazanavir und Darunavir, die für Kinder < 6 Jahren zugelassen sind, werden nur zusammen mit Ritonavir als Booster eingesetzt. Aufgrund des</p>	<p>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.</p> <p>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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>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.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p>

Stellungnehmer: Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sehr bitteren Geschmacks nicht nur von Lopinavir/Ritonavir, sondern auch von Ritonavir verweigern viele Kinder die Medikamenteneinnahme, sodass diese Therapie selbst bei zuverlässiger Gabe durch betreuende Personen nicht oder nur unter Zwang durchführbar ist. Als PAAD sehen wir diese praktischen Aspekte in der medizinischen Versorgung HIV-infizierter Kinder in Deutschland als relevant an für die Bewertung eines Zusatznutzens von Dolutegravir.</p> <p>Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist auch bei Kindern, die sich in der Regel vertikal infizieren, die Verhinderung klinischer Eckpunkte, hier vor allem die Reduktion des im Säuglings- und Kleinkindesalter hohen Krankheitsprogressionsrisikos durch eine frühzeitige suffiziente Suppression der HIV-RNA und damit der Erhalt bzw. die Rekonstitution der Immunität, die Senkung der Mortalität und eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher. Problematisch sind dabei die im Vergleich zu Erwachsenen eingeschränkten Therapieoptionen. Verwiesen wird auf die Deutsch-Österreichischen Leitlinien der antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Stand 03/2019 (2)</p>	<p>b) <u>Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von \geq 4 Wochen bis $<$ 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>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.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Turkova A. et al. Dolutegravir-based ART is superior to NNRTI/PI-based ART in children and adolescents. CROI 2021, Abstract #174
2. Deutsch-Österreichischen Leitlinien der antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Stand 03/2019. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion-bei-kindern-und-jugendlichen>

5.3 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Tivicay® (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre)
Stellungnahme von	<div style="text-align: center;">  <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> </div> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Markus Bickel Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dolutegravir ist ein seit vielen Jahren in der Erwachsenenmedizin bewährter, exzellent verträglicher, hochwirksamer und einfach einzunehmender Integrase-Inhibitor, der weltweit in fast allen HIV-Therapierichtlinien Mittel der ersten Wahl ist. Dolutegravir ist bislang die einzige HIV-wirksame Substanz, die von vielen nationalen und internationalen Richtlinien im Rahmen zweier unterschiedlicher dualer fixen Dosiskombinationen als Eintablettenregime (syn.: duale Therapien; siehe hierzu bitte frühere Stellungnahmen zu Dolutegravir/Rilpivirin und Doltegravir/Lamivudin) empfohlen wird.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Das IQWiG stellt in seinem Dossier vom 03.05.2021 vollkommen richtig fest, dass das pU basierend auf den nicht vergleichenden Daten zu Dolutegravir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet und dies mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer guten Verträglichkeit sowie dem Vorteil der altersgerechten Darreichungsform von Dolutegravir begründet. Weiterhin stellt das IQWiG fest, dass das Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen auf Basis der 1-armigen Studien zu Dolutegravir abzuleiten, nicht sachgerecht ist. Inhaltlich ist diese Feststellung vollkommen korrekt.</p> <p>Die bisherigen Daten der ODYSSEY/PENTA-20 werden in dem Gutachten des IQWiG erwähnt, die weitaus wichtigste Arbeit hierzu ist jedoch erst nach Abschluss der Literaturrecherche des IQWiG auf der internationalen Retroviruskonferenz (CROI) im März 2021 veröffentlicht worden (1). In dieser sehr großen randomisierten Studie sind 707 zumeist afrikanische HIV-infizierte Kinder, die bisher bereits</p>	<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>antiretroviralen behandelt (n=396) oder unbehandelt (n=311) waren auf Dolutegravir oder den jeweiligen Therapiestandard randomisiert worden. Kurz zusammengefasst: Es zeigt sich ein signifikant besseres Studienergebnis für alle Kinder (vorbehandelt oder vorher unbehandelt) unter Dolutegravir nach 96 Wochen. Diese große, kontrollierte randomisierte Studie ist eine Rarität in der Historie der pädiatrischen HIV-Therapie. Einige der bisherigen Therapiestandards in der Behandlung von mit HIV infizierten Kinder basieren auf kleinen randomisierten, aber auch zum Teil einarmigen Beobachtungsstudien.</p>	<p>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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>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.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p> <p>b) <u>Therapieerfahrenere Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>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 ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.</p> <p>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.</p> <p>Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p> <p><u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass derzeit die randomisierte, kontrollierte Studie ODYSSEY (Dolutegravir vs. Standard of Care, 96 Wochen) für Kinder ≥ 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.</p> <p>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.</p>
<p>Die Behandlung von HIV-infizierten Kindern und Schwangeren stellt weiterhin eine große Herausforderung in der HIV-Medizin dar. Wie in den zahlreichen Gutachten der letzten Jahre für sie ersichtlich war, hat</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sich die HIV-Therapie erwachsener Patientinnen und Patienten mit oder ohne vorherigen Therapieversagen, mit oder ohne ausgeprägter Medikamentenresistenz soweit revolutioniert, dass Unterschiede zwischen neueren Therapien fast nicht mehr messbar sind. Die dagnä ist der festen Überzeugung, dass Dolutegravir die HIV Therapie von Kindern ähnlich revolutionieren wird, wie sie dies bei den HIV-infizierten Erwachsenen in den letzten Jahren getan hat.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Turkova A. et al. „DOLUTEGRAVIR-BASED ART IS SUPERIOR TO NNRTI/PI-BASED ART IN CHILDREN AND ADOLESCENTS“ CROI 2021, ABSTRACT #174.
<https://www.croiconference.org/abstract/dolutegravir-based-art-is-superior-to-nnrti-pi-based-art-in-children-and-adolescents/>

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Tivicay
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tivicay® wird zur Behandlung bei Kindern mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 3 kg angewendet.</p> <p>Das IQWiG merkt unter dem Abschnitt 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an, dass der pU bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht zwischen therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern unterscheidet, ohne dies zu begründen.</p> <p>In Bezug auf die vorhandenen Daten der 1-armigen Studien, würde aus Sicht von MSD nicht sinnvoll erscheinen, die geringe Patientenpopulation in die beiden Gruppen therapienaiv und therapieerfahren aufzuteilen und zu unterscheiden.</p> <p>Allgemein sollte diese besondere Situation auch in der Beschlussfassung des G-BA berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Patientenzahl aufgrund einer Abfrage des pharmazeutischen Unternehmers der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI¹ 2.0 beträgt 33 Kindern im Alter von ≥ 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.</p> <p>Somit resultiert eine Anzahl von ca. 29 für die GKV-Zielpopulation der HIV-1 infizierten Kinder im Alter von ≥ 4 Monaten bis < 6 Jahren.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet bei der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation nicht zwischen therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern.</p>

¹ Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum 03.12.2020 [online]. URL: <https://survstat.rki.de>.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	21.05.2021
Stellungnahme zu	Dolutegravir – Tivicay® (2021-02-01-D-637)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.05.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dolutegravir (Tivicay®) im folgendem neuen bzw. noch nicht bewerteten Anwendungsgebiet:</p> <p>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 (Europäische Arzneimittelagentur, 2021).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) Nevirapin (Viramune®) zur Behandlung von HIV-1-Infizierten, der in Europa seit 1998 zugelassen ist (Europäische Kommission, 1998).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dolutegravir.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG konnte im Rahmen der Nutzenbewertung von Dolutegravir (Tivicay®) keinen medizinisch-fachlichen Berater einbeziehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021)</p> <p>Die fehlende Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG wird von BI bedauert. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch einzelne, individuelle Meinungen beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	
<p>2. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p>	<p>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.</p>
<p>3. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Arzneimittelagentur. (2020). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Nevirapin. Retrieved May 21, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viramune-epar-product-information_de.pdf
- [2]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021). Tivicay (Dolutegravir) - Übersicht über Tivicay und warum es in der EU zugelassen ist. Retrieved May 21, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tivicay-epar-medicine-overview_de.pdf
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte - Nr. 1092 Dolutegravir (HIV-Infektion bei Kindern). Retrieved May 21, 2021, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4416/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dolutegravir_D-637.pdf

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Dolutegravir (Tivicay®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Dolutegravir (Tivicay®) von ViiV Healthcare GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dolutegravir ist zugelassen 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. Das neue Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Altersgruppe ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) therapienaive Kinder lautet die Vergleichstherapie Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin. Für (B) therapieerfahrene Kinder legt der G-BA eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Daten seien nicht verwertbar gewesen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor dem Hintergrund einer besonderen Therapiesituation für Kinder in diesem Alter.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>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):</p> <p>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)</p> <p>Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Lamivudin, Zidovudin, Emtricitabin (ab 4 Monaten), Tenofoviridisoproxil (ab 2 Jahren)</p> <p>Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Nevirapin, Efavirenz (ab 3 Monaten)</p> <p>Integrase-Inhibitoren (INI): Raltegravir</p> <p>Andere antivirale Mittel: Maraviroc (Entry-Inhibitor; ab 2 Jahren)</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor.</p> <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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 2018¹ sowie deren Aktualisierung von 2019² und die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 2019³ identifiziert.</p> <p>Beide Leitlinien empfehlen als Initialtherapie bei therapie-naiven 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</p>

¹ **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>.

² **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>.

³ **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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Folgende unter 1. genannte Wirkstoffe werden von den Leitlinien nicht empfohlen: Atazanavir, Tipranavir, Zidovudin, Tenofoviridisoproxil, Maraviroc.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Sowohl bei therapienaiven als therapieerfahrenen Kindern mit HIV-1-Infektion ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, zu beachten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Dolutegravir

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 15:30 Uhr bis 16:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH:**

Herr Dr. Ingenhaag
Frau Dr. Bernhardt
Frau Veigl
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Bauer
Frau Walz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Jumpertz
Frau Pietsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Süss
Frau Maurer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Bickel

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute eine mündliche Anhörung im Stellungnahmeverfahren Dolutegravir, konkretes Anwendungsgebiet: HIV-Infektion bei Kindern älter oder gleich vier Wochen bis unter sechs Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen hat, dann als Fachgesellschaften die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, die dagnä, dann als weitere pharmazeutische Unternehmen MSD Sharp & Dohme GmbH und Boehringer Ingelheim und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich muss, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer ViiV Healthcare GmbH müssten anwesend sein: Herr Dr. Ingenhaag, Frau Dr. Bernhardt, Frau Veigl und Herr Dr. Schwenke, für die dagnä Herr Dr. Bickel, für den vfa Herr Dr. Rasch, für MSD Sharp & Dohme Frau Bauer und Frau Walz und für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Jumpertz und Frau Pietsch. Danke schön. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zu diesem neuen Anwendungsgebiet und zur Dossierbewertung des IQWiG die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Einleitung. Als erstes möchte ich uns kurz vorstellen: Für ViiV Healthcare sind Dr. Katharina Bernhardt für den Bereich Medizin, Laura Veigl für den Bereich Marktzugang und Dr. Carsten Schwenke für den Bereich Statistik anwesend. Mein Name ist Michael Ingenhaag, und ich leite den Bereich Marktzugang. Wir freuen uns sehr über die Gelegenheit des direkten Austauschs mit Ihnen zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir, Handelsname Tivicay, wie gerade erwähnt, hier im Rahmen der Zulassungserweiterung auf HIV-infizierte Säuglinge und Kleinkinder im Alter ab vier Wochen bis sechs Jahren mit einem Gewicht von mindestens drei Kilogramm. Für diese Population wurde speziell eine neue Darreichungsform als dispergierbare Tablette entwickelt, oder wie es in der Fachinformation heißt: Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die möglichst frühzeitige und umfassende Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion ist uns bei ViiV Healthcare sehr wichtig. Dies gilt insbesondere für Kinder, da es hier aufgrund eingeschränkter Therapieoptionen weiterhin einen hohen medizinischen Bedarf gibt. ViiV Healthcare verfolgt daher das Ziel, gerade für diese Patientengruppe hochwirksame HIV-Medikamente zu entwickeln und bereitzustellen. Die Zulassung von Dolutegravir für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von vier Wochen bis sechs Jahren stellt dabei einen wichtigen Schritt dar. In diesem Rahmen haben wir hier das erste Nutzenbewertungsverfahren im Bereich HIV, das sich speziell auf kleine Kinder unter sechs Jahren bezieht. Wir betreten hier gemeinsam Neuland.

Zu den Details der frühen Nutzenbewertung von Dolutegravir würde ich gerne an meine Kollegin Frau Dr. Bernhardt übergeben, falls das für Sie, Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist kein Problem. Frau Bernhardt, bitte schön.

Frau Dr. Bernhardt (ViiV Healthcare): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! Ich würde gerne auf drei wesentliche Aspekte eingehen: Erstens möchte ich kurz den medizinischen Bedarf bei der besonders vulnerablen Population der Säuglinge und Kleinkinder ab vier Wochen bis sechs Jahren darstellen. Zweitens möchte ich kurz auf neuartige Formulierung des Wirkstoffes Dolutegravir eingehen und drittens auf die Daten, die der Zulassung und dem Dossier zugrunde liegen.

Zunächst zum medizinischen Bedarf bei Säuglingen und Kleinkindern: Eine HIV-Therapie muss als Grundlage eine hohe Wirksamkeit und eine hohe Resistenzbarriere aufweisen, um das wesentliche Ziel, eine dauerhafte virologische Suppression, zu erhalten. Das ist tatsächlich mit den derzeit verfügbaren Therapien, die für Erwachsene zugelassen sind, ziemlich gut abgedeckt. Bei Säuglingen und Kleinkindern ergibt sich jedoch ein anderes Bild; denn hier sind die Therapieoptionen stark eingeschränkt. Daher besteht weiterhin ein dringender Bedarf an kindgerechten Darreichungsformen, die neben einer hohen Wirksamkeit, Resistenzbarriere und guter Verträglichkeit auch einfache Einnahmemodalitäten aufweisen. Das ist für die Therapietreue förderlich und letztlich auch eine Möglichkeit, um dieser besonders vulnerablen Population eine erfolgreiche Therapie zu ermöglichen. Selbst die EMA hat bereits bestätigt, dass für Kinder unter sechs Jahren – ich zitiere wörtlich: „... ein medizinischer Bedarf an neuartigen antiretroviralen Wirkstoffen aus der Klasse der Integrase-Inhibitoren besteht“.

Drei Aspekte – die hohe Wirksamkeit und Resistenzbarriere, die gute Verträglichkeit und insbesondere die kindgerechte Darreichungsform – möchte ich gerne im zweiten Teil für Dolutegravir näher beleuchten: Dolutegravir wurde 2014 zugelassen und erstmals hinsichtlich seines Zusatznutzens vom G-BA bewertet. Dolutegravir ist der erste Integrase-Inhibitor der zweiten Generation, und zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit, hohe Resistenzbarriere und gute Verträglichkeit aus. Dolutegravir ist der erste und einzige Wirkstoff in der HIV-Therapie, der gegenüber verschiedenen Dreifachkombinationstherapien eine fünfmalige Überlegenheit bei vorbehandelten und nichtvorbehandelten Erwachsenen in klinischen Phase-III-Studien gezeigt hat. Damit ist Dolutegravir der erste und einzige Wirkstoff in der HIV-Therapie, der selbst vom G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat.

Letztlich zeigt sich der besondere Stellenwert von Dolutegravir auch in den gängigen Leitlinien; denn durch die Bank weg werden Dolutegravir-haltige Kombinationstherapien sowohl in der Initialtherapie als auch im Switch für Erwachsene mittlerweile empfohlen. Die Bedeutung für Dolutegravir bei Säuglingen und Kleinkindern wächst. Das bestätigen auch die Leitlinien der WHO und des PENTA-Netzwerkes, die bereits 2019 Dolutegravir als bevorzugte Substanz für diese Altersgruppe noch vor der eigentlichen Zulassung empfohlen haben. Letztlich hat auch die EMA mit der Zulassung bestätigt, dass weiterhin der medizinische Bedarf durch Dolutegravir gedeckt wird, und zudem Dolutegravir – ich zitiere wörtlich: „... einen wichtigen Wirkstoff für Kinder ab vier Wochen darstellt“.

Letztlich gibt es jedoch neben der hohen Wirksamkeit, der hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit laut WHO und DNDi weitere wichtige Aspekte, die speziell bei Säuglingen und Kleinkindern bei der Therapie zum Tragen kommen. Hier spielen neben den täglichen Einnahmemodalitäten – eine einmal tägliche Gabe versus mehrfach täglich –, der Konsistenz und dem Geschmack eine kindgerechte Darreichungsform eine wichtige Rolle. Wenn wir uns die Indikationsgebiete und die speziell für diese Altersgruppe verfügbaren Therapien und

Wirkstoffe ansehen, dann erfüllt keiner dieser Wirkstoffe tatsächlich alle geforderten Standards an eine ideale pädiatrische Formulierung. Bei Dolutegravir speziell für Säuglinge und Kleinkinder hingegen sieht es etwas anders aus; denn Dolutegravir erfüllt diese geforderten Anforderungen. Zum einen zeichnet es sich durch eine hohe Resistenzbarriere, hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit aus. Aber zum anderen sind auch die speziell für kleine Kinder und Säuglinge entwickelte Darreichungsform einer dispergierbaren Tablette und der kindgerechte Erdbeer-Sahne-Geschmack entscheidend und machen es damit dieser Altersgruppe einfach, Dolutegravir einzunehmen. Das wiederum ist förderlich für die Therapietreue, und diese stellt letztlich auch eine Grundvoraussetzung für eine dauerhafte antiretrovirale Therapie dar.

Ich komme zum letzten Punkt, den Daten, die der Zulassung und dem Dossier zugrunde liegen. Bevor ich etwas näher darauf eingehe, möchte ich hervorheben, dass der von ViiV Healthcare beanspruchte Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen nicht allein durch die im Dossier dargestellten Daten abgeleitet wurde. Vielmehr deckt letztlich Dolutegravir für Säuglinge und Kleinkinder den noch vorhandenen medizinischen Bedarf. Das ist auch von der EMA mit der Zulassung bestätigt worden. Auf diesen Aspekt bin ich gerade ausführlich eingegangen.

Noch einmal zu den Daten: Ich denke, wir kommen hier in einen Bereich bei Kindern und Jugendlichen, in dem man vermeiden sollte, zusätzliche klinische Prüfungen durchzuführen. Aus regulatorischer Sicht stellen daher einarmige Studien in diesem Indikationsbereich den Standard dar, sofern es denn übertragbare Daten aus der Erwachsenenpopulation gibt. Es gibt spezifische Kriterien, die an eine Übertragbarkeit gestellt werden, und die sind von der EMA bestätigt. Hier ist neben der Vergleichbarkeit der Erkrankung auch eine Vergleichbarkeit des Behandlungserfolgs entscheidend. Des Weiteren muss eine vergleichbare Pharmakologie hinsichtlich der Dosierungen vorliegen. Nicht zuletzt muss auch ein Nachweis von Sicherheit und Verträglichkeit erbracht werden. Genau diese vier Kriterien werden im vorliegenden Anwendungsgebiet letztlich erfüllt. Deshalb ist es eigentlich üblich, mittels einarmiger Studien die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakologie näher zu untersuchen und für eine Zulassungserweiterung mit einer Übertragung von Daten aus der Erwachsenenpopulation zu kombinieren. Basierend auf dieser Kombination hat die EMA Dolutegravir für Säuglinge und Kleinkinder zugelassen.

Die Daten, die dem Nutzenbewertungsverfahren zugrunde liegen und als bestverfügbare Evidenz identifiziert wurden, sind die zulassungsrelevanten, einarmigen Studien IMPAACT P1093 und die beiden einarmigen Substudien ODYSSEY WB-PK1 und 2. Wie auch im Dossier dargestellt, bestätigen diese Daten noch einmal die Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit, die vergleichbare Pharmakologie und das vergleichbare Sicherheitsprofil von Dolutegravir und damit auch den medizinischen Nutzen von Dolutegravir für diese Altersgruppe.

Wenn ich das noch einmal zusammenfassen darf: Es besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an zusätzlichen antiretroviralen Wirkstoffen, die speziell dieser Altersgruppe der Säuglinge und Kleinkinder gerecht werden. Die neuartige Formulierung von Dolutegravir wird diesen Anforderungen gerecht und deckt damit den noch bestehenden medizinischen Bedarf. Letztlich wurde das mit den Daten bestätigt, die der Zulassung zugrunde liegen. Alles in allem bietet damit Dolutegravir der besonders vulnerablen Population der Säuglinge und Kleinkinder ab einem Alter von vier Wochen bis sechs Jahren einen therapeutisch bedeutsamen patientenrelevanten Vorteil. Auf Basis der Daten, die hier zugrunde liegen, kann der Zusatznutzen nur als Zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal

abgeleitet werden, aber nicht quantifiziert werden. Daher beansprucht ViiV Healthcare einen Anhaltspunkt für einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Damit stehen wir Ihnen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bernhardt und Herr Ingenhaag, für diese Einführung jenseits ihrer Ausführungen zu den einarmigen Studien und zur Übertragbarkeit, Evidenztransfer bestimmter methodischer und ethischer Limitationen bei Säuglingen und Kleinkindern. Gleichwohl eine Frage, die uns schon in der Population der über Sechsjährigen, sechs bis unter 18-Jährigen, beschäftigt hat: Haben Sie mittlerweile Erkenntnisse darüber, wann die Ergebnisse der RCT ODYSSEY zur Verfügung stehen? Wir wissen aus dem vorgelagerten Verfahren, dass vom pharmazeutischen Unternehmer nur bedingt Einfluss auf den Verlauf genommen werden kann, weil das bei einem externen Konsortium läuft. Das wäre aber vielleicht wichtig. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Eine Frage an Herrn Dr. Bickel von der dagnä: Wie hoch ist der Anteil therapienaiver und therapieerfahrener Kinder in der zugrunde liegenden Altersgruppe, damit wir davon eine Vorstellung haben? Aber zunächst würde mich die RCT ODYSSEY interessieren. Gibt es mittlerweile nähere Erkenntnisse? Das andere Verfahren ist ausgesetzt, weil man im Moment sagt, wir wissen nicht so genau, wann die Daten kommen. Herr Ingenhaag, bitte schön.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Das IQWiG hatte dazu schon in der Nutzenbewertung kurz geschrieben, und im EPAR ist es auch erläutert. Wir erwarten bis Ende des Jahres ein Manuskript zu der RCT ODYSSEY. Momentan haben wir keine weiteren Details dazu, wann es genau sein wird. Aber dieses Skript kann als Basis einer Nutzenbewertung dienen. Wir können hier gerne die Ergebnisse darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Dr. Bickel zu der Frage, wo wir bei den Anteilen therapienaiver und therapieerfahrener Kinder in dieser Altersgruppe sind.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Die Zahlen sind im Vergleich zu vielen Studien in der Erwachsenenmedizin relativ gering, aber bei den Ergebnissen, denke ich, ausreichend groß. Die genaue Zahl habe ich nicht im Kopf. Das wird der pharmazeutische Unternehmer sicher besser wissen. Bei beiden – bei den therapienaiven als auch bei den therapieerfahrenen – war der Vorteil recht eindeutig zu sehen. Ich meine, das Verhältnis war eins zu drei. Ich bin mir jetzt aber nicht ganz sicher. Ich denke, das weiß der pharmazeutische Unternehmer besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Kann der pU dazu etwas sagen? Herr Ingenhaag, bitte.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Um das noch einmal richtig zu verstehen: Es geht in der Versorgungsrealität um den Splitt der naiven und vorbehandelten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Dazu haben wir tatsächlich auch keine näheren Informationen. Es handelt sich insgesamt um maximal 33 Patienten auf Basis der RKI-Daten. Wie die Aufteilung in der Versorgung aussieht, dazu haben wir leider auch keine näheren Informationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Teupen.

Frau Teupen: Entschuldigung, das war ein Versehen. Ich habe mich nicht gemeldet. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wortmeldungen bitte. – Frau Hager, GKV SV.

Frau Hager: Vielen Dank. – Uns hat auch das Manuskript interessiert, auf das Herr Hecken Bezug genommen hat. Sie hatten gerade angedeutet, dass auf der Grundlage dieses Manuskriptes ein Dossier vorgelegt werden kann. Gehen Sie davon aus, dass die Auswertungen, die möglich sein werden, in bestimmter Weise eingeschränkt sind, oder gehen Sie davon aus, dass die gängigen Auswertungen, die in den Modulvorlagen gefordert werden, auf Grundlage dieses Manuskriptes durchführbar sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ingenhaag.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Wie Sie vielleicht wissen, ist die Studie durch das PENTA-Netzwerk durchgeführt worden. Das PENTA-Netzwerk ist Sponsor. Wir unterstützen hier nur, sodass wir keinen Einfluss und auch keinen Detailgrad kennen, wie genau die Ergebnisse in dem Manuskript dargestellt werden können. Wir werden keinen Zugriff auf die patientenindividuellen Daten erlangen. Wir könnten ein Nutzendossier auf Basis der Ergebnisse des Manuskripts darstellen. Wie detailliert diese Auswertungen, Analysen sein können, können wir Ihnen zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, okay. Das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Hager: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Frau Hager.

Frau Hager: Vielen Dank. Ich hätte eine Frage an die Kliniker: Sowohl in der Stellungnahme der Kliniker als auch in den Ausführungen des pU wurde immer wieder auf die gute Verträglichkeit von Dolutegravir hingewiesen. Nach der letzten Nutzenbewertung von Dolutegravir in diesem Anwendungsgebiet wurden im *New England Journal of Medicine* Ergebnisse einer Beobachtungsstudie veröffentlicht, die darauf hinweisen, dass Kinder von HIV-positiven Müttern mit Dolutegravir-Exposition während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte haben. Das ist natürlich hier in diesem vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern unter sechs Jahren nicht direkt relevant. Aber uns würde interessieren, ob solche Ergebnisse in der klinischen Behandlung von Kindern oder von Mädchen im Speziellen eine Rolle spielen, da man versucht, auf Regime einzustellen, die möglichst jahrelang genutzt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Herr Bickel.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Ich würde nicht für die Pädiater antworten, aber für die, die sozusagen geschlechtsreife Individuen behandeln. Das ist natürlich ein großer Punkt. Bei Frauen oder Mädchen im gebärfähigen Alter würde man vermeiden, Dolutegravir zu geben.

Das ist klar. Das Problem mit dem Neuralrohrdefekt ist, wenn überhaupt, nur ganz am Anfang der Schwangerschaft, und wie wir nicht nur aus den HIV-Kohorten, sondern auch aus dem echten Leben wissen, sind die meisten Schwangerschaften ungewollt und werden erst innerhalb der ersten zwei Monate entdeckt, wobei es dann schon zu spät wäre, es zu erkennen. Deshalb gilt in der Erwachsenenmedizin die Regel – und damit schließe ich Adoleszente ab 16 Jahren ein, die in unseren Praxen behandelt werden –, dass man Frauen im gebärfähigen Alter nur in Ausnahmefällen Dolutegravir gibt, wenn klar geregelt ist, dass eine Schwangerschaft vermieden wird. Aber ansonsten spielt es keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager.

Frau Hager: Vielen Dank. Ich hatte Sie richtig verstanden, ansonsten spielt es keine Rolle. Sie bezogen sich auf Jugendliche ab 16 Jahren.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Richtig. Das wäre das einzige Problem. Das Problem mit dem Neuralrohrdefekt ist, wenn, dann in der frühen Schwangerschaft. Für die Geborenen und für die Kinder spielt es keine Rolle mehr. Es würde nur darum gehen, dass vielleicht – und wir reden auch von weltweiten Behandlungen, das sieht man auch in der Studie – bei afrikanischen oder asiatischen Jugendlichen eine Schwangerschaft im Alter 16 nicht so ungewöhnlich ist. Man muss beim Einsatz von Dolutegravir bei Kindern bedenken, dass man möglicherweise einem Mädchen ab 14 Jahren Dolutegravir nur dann gibt, wenn man verhindern kann, dass keine ungewollte Schwangerschaft eintritt.

Frau Hager: Das ist eine Altersgruppe, die hier nicht so die Rolle spielt. Unsere Frage war eher, ob das bei ganz jungen Kindern perspektivisch schon mit bedacht wird, weil man unter Umständen davon ausgeht, dass das Dolutegravir über mehrere Jahre eingenommen werden kann.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Nein. Das spielt keine Rolle. Das, glaube ich, kann ich für die Pädiater mitbeantworten, weil wir auch gemeinsame Besprechungen von Problempatienten und -patientinnen haben. Nein, das dürfte keine Rolle spielen, erfreulicherweise nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Meine Frage ist einfach und bezieht sich auf die Verträglichkeit und die Darreichungsform, die dargestellt worden ist. Meine Nachfrage bezieht sich darauf, inwieweit es wirklich ein Vorteil ist, weil auch dieses Medikament in Kombination gegeben werden muss. Ist es tatsächlich ein Vorteil, dass man es auflösen kann bzw. in einer entsprechenden verträglichen Darreichungsform den Kindern anbieten kann? Das ist eine praktische Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bartmann. – Ich frage zuerst Herrn Bickel und dann den pU.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Das ist auf jeden Fall ein Vorteil. Natürlich, haben Sie vollkommen Recht, wenn andere zusätzliche Medikamente in Tablettenform gegeben werden müssen, hebt es das nicht ganz auf. Aber es macht es deutlich besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mit dem Erdbeergeschmack kann man die Tabletten besser schlucken.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Genau. Die Problematik der Behandlung mit flüssigen Arzneimitteln gibt es auch in der Erwachsenenmedizin, weil es auch bei den Erwachsenen welche gibt, die aus den unterschiedlichsten Gründen nicht schlucken können. Dabei hilft es Ihnen wenig, wenn sie einen Saft haben, wie das gute alte Ritonavir. Das schmeckt wie Jägermeister, in den jemand hineingeascht hat. Das ist untrinkbar. Der Geschmack ist dabei wirklich entscheidend. Der scheint ganz gut zu sein, so habe ich zumindest berichtet bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): PU, haben Sie Erfahrungswerte? Bitte schön, Frau Bernhardt.

Frau Dr. Bernhardt (ViiV Healthcare): Um noch einmal kurz auf die Darreichungsform einzugehen: Die Besonderheit, die gerade angesprochen wurde, ist der Erdbeer-Sahne-Geschmack. Es ist durchaus ein ausschlaggebendes Kriterium, dass es speziell kleine Kinder, die vielleicht nicht verstehen, dass sie Tabletten einnehmen müssen, bevorzugt einnehmen, aber auch die Besonderheit, dass Dolutegravir als einziger Wirkstoff tatsächlich einmal täglich eingenommen werden kann. Wie Herr Bickel erwähnte, bietet das durchaus einen Vorteil, auch wenn er sich in der Gesamtheit mit den anderen Kombinationen auswirkt. Allerdings ist diese dispergierbare Tablette, letztlich die Suspension, einfacher herzustellen. Das bedingt sich letztlich daraus, dass abhängig des Gewichts Tabletten abgezählt werden und kein Pulver oder Granulat abgewogen werden muss. Das kann durchaus auch Dosierungsfehler einschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bernhardt. – Herr Bartmann, Frage beantwortet?

Herr Dr. Bartmann: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann sind wir durch. Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit geben, wenn Sie Interesse haben, das, was für Sie wichtig ist, auch am Schluss noch einmal kurz darzustellen. Ich nehme an, das macht Herr Ingenhaag. Herr Bickel hat sich noch einmal gemeldet. Herr Bickel, bitte.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Ich wollte nur kurz einwerfen, weil ich, wie gesagt, nicht von der Pädiatrie bin: Es gibt nicht viele HIV-positive Kinder in Behandlung in Deutschland. Das ist erfreulicherweise ein relativ kleines Problem. Warum ist es für uns als dagnä wichtig? Weil wir die Kinder ab 16, 17 Jahren in unsere Sprechstunden übernehmen. In der Pädiatrie war es immer so, dass die Entwicklung der HIV-Medikamente ein wenig langsamer war. Das ist sicherlich gerechtfertigt, und es ist gut so, dass die Pädiater nicht auf jeden Zug gesprungen sind. Aber das ist ein Zug, über den wir uns sehr freuen, weil wir viele Kinder sehen, die noch mit altertümlichen Medikamenten behandelt worden sind, die zum Teil schwere entstellende Nebenwirkungen haben, die man im Erwachsenenleben nicht mehr korrigieren kann. Deshalb ist das für uns ein absoluter Segen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese ergänzende Anmerkung. – Dann würde ich noch einmal dem pU die Möglichkeit geben. Bitte schön.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV Healthcare): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich möchte noch einmal kurz auf die wichtigsten Punkte eingehen. Erstens. Bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von vier

Wochen bis sechs Jahren besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf. Für diese Population stehen antiretrovirale Medikamente nur eingeschränkt zur Verfügung, wie wir gerade gehört haben. Zweitens. Dolutegravir ist ein äußerst wichtiger Wirkstoff für die Behandlung der hier betrachteten Population. Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit, eine hohe Resistenzbarriere, eine gute Verträglichkeit und eine kindgerechte Darreichungsform aus. Dies zeigt sich in allen gängigen Leitlinien und wurde auch durch die EMA bestätigt, die Dolutegravir als wichtigen Wirkstoff für Kinder ab vier Jahren erachtet. Drittens. Wie in dieser Indikation üblich, basiert die Zulassungserweiterung für die hier relevante Altersgruppe auf einarmigen Studien und der Übertragung der Daten von Erwachsenen. Die Daten bestätigen die Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit und das gute Sicherheitsprofil von Dolutegravir. In der Gesamtschau sehen wir entsprechend einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen für Dolutegravir bei HIV-1-infizierten Säuglingen und Kleinkindern im Alter von vier Wochen bis sechs Jahren und einem Gewicht von mindestens drei Kilogramm. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank, dass Sie uns die wenigen Fragen, die gestellt worden sind, beantwortet haben. Herzlichen Dank an Herrn Dr. Bickel für die dagnä, der uns einen fachlichen Input gegeben hat. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das zu wägen haben. Wir haben zur Kenntnis genommen, dass wir möglicherweise gegen Jahresende ein Summary bekommen, aber nicht genau gesagt werden kann, was sich daraus für die Nutzenbewertung ableiten lässt, was die RCT angeht. Ich bedanke mich und beende diese Anhörung. Herzlichen Dank. Schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 16:03 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-156 Dolutegravir

Stand: August 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dolutegravir zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kinder ab 4 Wochen bis < 6 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „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 “
NRTI – nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	
Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern , die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen. [Stand FI Retrovir Lösung: 01/2019]
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. [Stand FI Epivir Lösung: 02/2019] <ul style="list-style-type: none"> - Kinder im Alter von 3 Monaten bis zu einem Jahr: Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 ml/kg (5 mg/kg) zweimal täglich. Wenn ein zweimal tägliches Dosierschema nicht praktikabel ist, kann ein einmal tägliches Dosierschema (10 mg/kg/Tag) in Betracht gezogen werden. Es sollte beachtet werden, dass die Daten für das einmal tägliche Dosierschema bei dieser Patientengruppe sehr begrenzt sind (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2). - Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die vorliegenden begrenzten Daten reichen nicht aus, um eine spezifische Dosierung zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2)
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie mit zweimal täglicher Verabreichung durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Ziagen: 12/2018] <ul style="list-style-type: none"> - Kinder im Alter von unter 3 Monaten: Die Erfahrung bei Kindern unter drei Monaten ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.2.)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofovir-disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 33 mg/g Granulat wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher im Alter von 2 bis < 6 Jahren und über 6 Jahren, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. [...] Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungs-historie der einzelnen Patienten basieren. [Stand FI Viread Granulat: 01/2020]</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Monaten und darüber, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapie-versagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein. [Stand FI: 04/2019]</p>

NNRTI – nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>Nevirapin-Hormosan ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin-Hormosan gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 11/2019]</p>
<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten angezeigt, die mindestens 3,5 kg wiegen. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von < 50 Zellen/mm³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der SUSTIVA enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1 [Stand FI Sustiva: 02/2019]</p>

PI – Proteaseinhibitoren

<p>Ritonavir (RTV) J05AE03 generisch</p>	<p>Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt. [Stand FI Norvir: 09/2019]</p>
<p>Atazanavir (ATV)</p>	<p>Reyataz Pulver zum Einnehmen in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Kindern ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

J05AE08 generisch	vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Die Entscheidung für Reyataz sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Reyataz Pulver: 02/2019]
Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®	Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird angewendet zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Kindern von 2 bis 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Aptivus leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI 11/2019]
Darunavir (DRV) J05AE10 generisch	Prezista zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2). Prezista zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Arzneimitteln zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von Prezista sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [Stand FI Prezista Suspension: 05/2019]

INI – Integraseinhibitoren

Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®	Isentress ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2) [Stand FI: 11/2018] Empfohlene Dosis für Isentress Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Kautabletten für Kinder ab 4 Wochen und jugendliche Patienten mit einem Gewicht von 3 bis 25 kg:
--	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Körpergewicht (kg)	Volumen (Dosis) der Suspension, die gegeben werden soll	Anzahl der Kautabletten
3 bis unter 4	2,5 ml (25 mg) zweimal täglich	
4 bis unter 6	3 ml (30 mg) zweimal täglich	
6 bis unter 8	4 ml (40 mg) zweimal täglich	
8 bis unter 11	6 ml (60 mg) zweimal täglich	
11 bis unter 14†	8 ml (80 mg) zweimal täglich	3 × 25 mg zweimal täglich
14 bis unter 20†	10 ml (100 mg) zweimal täglich	1 × 100 mg zweimal täglich
20 bis unter 25		1,5 × 100 mg‡ zweimal täglich

* Die gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung für die Kautabletten und die Suspension zum Einnehmen in 10 ml Wasser beruht auf einer Dosis von ca. 6 mg/kg zweimal täglich (siehe Abschnitt 5.2).

† Für ein Gewicht von 11 bis 20 kg sind beide Darreichungsformen verwendbar.

Anmerkung: Die Kautabletten stehen in den Stärken 25 mg und 100 mg zur Verfügung.

‡ Die 100 mg Kautabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

<p>Zidovudin/ Lamivudin (ATZ/3TC) J05AR01 generisch</p>	<p>Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 21 kg und 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette am Morgen und eine ganze Tablette am Abend. - Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis 21 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette zweimal täglich. Das Dosisschema für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 14 – 30 kg basiert hauptsächlich auf einer pharmakokinetischen Modellierung und wird durch Daten aus klinischen Studien, in denen die Komponenten Lamivudin und Zidovudin einzeln angewendet wurden, gestützt. Da es zu einer erhöhten Zidovudin-Exposition kommen kann, muss eine engmaschige Sicherheitsüberwachung bei diesen Patienten gewährleistet sein. Falls eine gastrointestinale Unverträglichkeit bei Patienten mit einem Körpergewicht von 21 – 30 kg auftreten sollte, kann ein alternatives Dosierungsschema von einer halben Tablette dreimal täglich gegeben werden, um damit die Verträglichkeit möglicherweise zu verbessern. Combivir Tabletten sollen nicht bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg angewendet werden, da die Dosierung nicht entsprechend dem Gewicht des Kindes angepasst werden kann. Diese Patienten sollten Lamivudin und Zidovudin als getrennte Formulierungen einnehmen entsprechend den Dosierungsempfehlungen für diese Arzneimittel. Für diese Patienten sowie für Patienten, die die Tabletten nicht schlucken können, stehen Lamivudin und Zidovudin in Form von Lösungen zum Einnehmen zur Verfügung [Stand FI Combivir: 01/2019]
---	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir/ Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 generisch</p>	<p>Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kinder mit einem Körpergewicht unter 25 kg: Kivexa darf Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, nicht gegeben werden, da es eine fixe Kombination ist, deren Dosis nicht reduziert werden kann. Kivexa ist eine fixe Kombinationstablette und darf nicht Patienten verschrieben werden, die eine Dosisanpassung benötigen. Für den Fall, dass ein Abbruch der Behandlung oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe erforderlich ist, stehen Monopräparate mit Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren [Stand FI Kivexa: 10/2018]
<p>Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) - infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 14 Tagen und älter angezeigt. Bei bereits mit Protease-Hemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI: 10/2019]</p>
<p>Andere antivirale Mittel</p>	
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>Celsentri ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 10/2019]</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Juni 2020)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-156 (Dolutegravir)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 27. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
d4T	Stavudin
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddl	Didanosin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFV	Efavirenz
ELV	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INI	Integrase-Inhibitor
KG	Körpergewicht
LoE	Level of Evidence
LPV	Lopinavir
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler und nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
ÖAG	Österreichische AIDS Gesellschaft
PENTA	Paediatric European Network for the Treatment of AIDS
PI	Proteaseinhibitor
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
<i>/r</i>	Ritonavir niedrig dosiert
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAF	Tenofovir alafenamid
TDF	Tenofovir-Disoproxil fumarat
TRIP	Turn Research into Practice Database
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudin

1 Indikation

Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern ab 4 Wochen bis <6 Jahren

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation HIV-Infektion durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1778 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV – Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection

siehe auch: World Health Organization (WHO), 2019 [3].

World Health Organization (WHO), 2018 [5].

World Health Organization (WHO), 2016 [2].

Zielsetzung

The objective of these guidelines is to provide updated evidence-based recommendations on the following:

- the choice of first- and second-line antiretroviral (ARV) agents for treating HIV (antiretroviral therapy (ART)), including among women of childbearing potential and people with concomitant tuberculosis infection,
- the choice of ARV agents for preventing HIV infection (post-exposure prophylaxis), and
- the use of an indeterminate range for the virological tests used in early infant diagnosis of HIV.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Systematic database searches were conducted on 12 February 2018 to identify publications [...] in the following databases: MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials through Ovid. The current systematic review is an update on a review completed in May 2015.

LoE/GoR

The GRADE method was used to rate the certainty of the evidence and determine the strength of the recommendations. The GRADE approach to developing recommendations which WHO has adopted defines the certainty of evidence as the extent to which one can be confident that the reported estimates of effect (desirable or undesirable) available from the evidence are close to the actual effects of interest.

The strength of recommendation reflects the degree of confidence [...] that the desirable effects of the recommendation outweigh the undesirable effects. Desirable effects (potential benefits) may include beneficial health outcomes (such as reduced morbidity and mortality), reducing the burden on the individual and/or health services and potential cost savings. Additional burdens considered include the resource use and cost implications of implementing the recommendations and clinical outcomes (such as drug resistance and drug toxicity).

The strength of a recommendation can be either strong or conditional.

A strong recommendation (for or against) is one for which there is confidence that the desirable effects of adherence to the recommendation clearly outweigh the undesirable effects.

A conditional recommendation (for or against) is one for which the certainty of the evidence may be low or may apply only to specific groups or settings, Guideline Development Group concludes that the desirable effects of adhering to the recommendation probably outweigh the undesirable effects or are closely balanced, but the Guideline Development Group is not confident about these trade-offs in all situations.

Sonstige methodische Hinweise

The following definitions for adults, adolescents, children and infants are used in these guidelines for the purposes of implementing recommendations for specific age groups.

- An **adult** is a person older than 19 years of age.
- An **adolescent** is a person 10-19 years of age.
- A **child** is a person 1-9 years of age.
- An **infant** is a child younger than 1 year of age.
- A **neonate** is an infant younger than four weeks of age.

Empfehlungen

First-line ART drug regimens

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

1. A dolutegravir (DTG)-based regimen is recommended as the preferred first-line regimen for people living with HIV initiating ART. (conditional recommendation)
 - Adults and adolescents (*moderate-certainty evidence*)
 - Women and adolescent girls of childbearing potential (*very-low-certainty evidence*)
 - Infants and children with approved DTG dosing (*low-certainty evidence*)

Note of caution on using DTG during the periconception period among women and adolescent girls of childbearing potential.

Other remarks

- This recommendation applies to all infants and children for whom an approved DTG dosing is available.
- Because of limited long-term experience with DTG among both children and adults, active toxicity monitoring should be considered.

Supporting Evidence

The safety, tolerability, efficacy and favourable pharmacokinetics of DTG for children older than six years have been demonstrated in the short term (21-24). However, there is limited experience with DTG use for children younger than six years. Preliminary pharmacokinetic data from an ongoing trial involving children (25) support using a simplified dosing approach of 50-mg adult dosage for children weighing 25 kg or more. Similarly to lopinavir/ritonavir (LPV/r), DTG overcomes the high level of pretreatment NNRTI resistance, and a recent cohort study (26) shows that DTG can achieve good viral suppression for children older than six years and weighing more than 15 kg and is safe and tolerable outside of a randomized controlled trial setting. Appropriate weight-based dosing for children younger than six years and weighing less than 15 kg is being identified, with approved dosing expected in late 2019. [...] Because comparative evidence is lacking between DTG and the current standard of care in children (EFV for children older than three years and LPV/r for children younger than three years), data were extrapolated from studies involving adults. In the adult data analysis, DTG was superior to a LPV/r-based regimen in terms of viral suppression at 48 and 96 weeks, discontinuation and emergent serious adverse events and adverse events indirect comparison. For these reasons, the Guideline Development Group agreed that DTG should be recommended as the preferred first-line regimen for children for whom an approved DTG dosing exists (with the certainty of the evidence rated as low because of extrapolation from studies involving adults).

2. A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as an alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available.
(*conditional recommendation, low certainty evidence*)

Supporting Evidence

For children for whom DTG approved dosing is not available, RAL is the only integrase inhibitor that can be used from birth. Approval of RAL was based on data from trials involving children that demonstrated appropriate pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of RAL for infants, children and adolescents between four weeks and 18 years of age and pharmacokinetics and safety data for neonates (27-30). RAL successfully reduces viral load among infants with high viral load (31) and is safe and well tolerated for neonates and infants at high risk of infection (30). Its ability to rapidly reduce viral load makes it an appropriate candidate for first-line use among infants and young children for whom DTG dosing is not yet available (28,31).

There is currently no direct evidence assessing the efficacy of RAL-based ART versus LPV/r- or EFV-based ART among children living with HIV initiating treatment. Similar to DTG, the Guideline Development Group extrapolated evidence from studies involving adults showing that RAL is superior to EFV and LPV/r in terms of viral suppression, with fewer people discontinuing because of adverse events and fewer serious adverse events. The certainty of the evidence was low, because data were extrapolated from adults.

Despite its overall higher efficacy compared with the standard of care, RAL is known to have a lower genetic barrier to developing resistance compared with other integrase inhibitors (11,33). The Guideline Development Group raised concerns regarding the potential for suboptimal viral suppression and the potential risk of selection for resistance to integrase inhibitors in the context of a partly active NRTI backbone resulting from the presence of pretreatment resistance to NRTIs, which has been documented in up to 20 % of ART-naive infants and young children (8). In addition, the WHO 2016 recommendation for using twice-

daily administration of DTG after failure of RAL-containing regimens makes using RAL less optimal in first-line ART unless no other effective options exist. For neonates, the lack of robust alternative options supports using RAL in first-line ART as the risk–benefit balance differs from that for its use for older infants and children, who can use LPV/r solid formulations. For these reasons, the Guideline Development Group concluded that RAL for neonates should be preferred, whereas RAL can only be considered an alternative first-line regimen for infants and children until data for appropriate DTG dosing become available.

Table 1: Preferred and alternative first-line regimens (modified)

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen(s)	Special situations
Children	ABC + 3TC + DTG ^a	ABC + 3TC + LPV ABC + 3TC + RAL ^b	ABC + 3TC + EFV ^c (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^c (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
^a For age and weight groups with approved DTG dosing. ^b RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available. ^c EFV should not be used for children younger than three years of age.			

World Health Organization (WHO), 2019 [3].

Methodischer Hinweis

Die Leitlinienempfehlungen wurden zuletzt im Jahr 2019 aktualisiert. Die Inhalte der aktualisierten Leitlinie wurden allerdings nur als Policy Brief und nicht als Langfassung mit einem Kapitel zu Methoden der Leitlinienerstellung und einer Verknüpfung der Empfehlungen mit der jeweils zugrundeliegenden Evidenz veröffentlicht.

- Dolutegravir (DTG) in combination with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) backbone is recommended as the preferred first-line regimen for people with HIV initiating ART.
 - Adults and adolescents (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)
 - Infants and children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
- A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as the alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)

Table 2: Preferred and alternative first-line ART regimens (modified)

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen(s)	Special circumstances
Children	ABC + 3TC + DTG ^a	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^b TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^c	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^d (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
^a For age and weight groups with approved DTG dosing. ^b RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available. ^c For age and weight groups with approved TAF dosing. ^d EFV should not be used for children younger than three years of age.			

Second-line ART drug regimens

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

1. DTG in combination with an optimized nucleoside reverse-transcriptase inhibitor backbone is recommended as the preferred second-line regimen for people living with HIV for whom non-DTG-based regimens are failing. (conditional recommendation, moderate-certainty evidence)
2. DTG in combination with an optimized nucleoside reverse-transcriptase inhibitor backbone is recommended as the preferred second-line regimen for children with approved DTG dosing for whom non-DTG-based regimens are failing. (conditional recommendation, low-certainty evidence)

Supporting Evidence

Since the 2016 WHO consolidated ARV guidelines were published, the Paediatric Antiretroviral Drug Optimization group has endorsed the rapid introduction of integrase inhibitors for infants and children, with a preference for DTG over RAL. The group has also supported the use of DTG in second-line treatment and promoted the extrapolation of efficacy data from trials involving adults when direct comparative evidence is not available for children (18).

Although the use of DTG as second-line ART for children is still under evaluation (with results expected in 2020), based on extrapolation from data for adults, the Guideline Development Group agreed that DTG in combination with an optimized backbone regimen should be recommended as a preferred second-line regimen for all children for whom an approved DTG dosing is available. DTG can currently only be used for children older than six years and weighing at least 15 kg, with approved dosing down to four weeks expected by the end of 2019. Because experience with DTG among children is limited, the Guideline Development Group also recommended that routine toxicity monitoring be ensured when this recommendation is implemented.

For children for whom approved DTG dosing is not available, boosted PI- and RAL-based regimens continue to be preferred for children for whom an NNRTI- or PI-based first-line regimen is failing, respectively (2).

Tabelle 3: Summary of sequencing options for first, second and third-line ART regimens (modifiziert)

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Children	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r ^a or LPV/r)	Darunavir/ritonavir (DRV/r) ^{d,e} ± DTG ^f + 1-2 NRTIs (if possible, consider optimization using genotyping)
	Two NRTIs + LPV/r	Two NRTIs + DTG ^b	
	Two NRTIs + NNRTI	Two NRTIs + DTG ^c	
^a ATV/r can be used as an alternative to LPV/r among children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of a ritonavir booster should be considered when choosing this regimen. ^b This applies to children for whom approved DTG dosing is available. RAL should remain the preferred second-line regimen for the children for whom approved DTG dosing is not available. ^c ATV/r or LPV/r should remain the preferred second-line treatment for the children for whom approved DTG dosing is not available. This applies to children for whom approved DTG dosing is available. ^d For PI-experienced people, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily. ^e Children younger than three years should not use DRV/r. ^f DTG-based third-line ART following the use of integrase inhibitors must be administered with DTG twice daily.			

World Health Organization (WHO), 2019 [3].

Methodischer Hinweis

Die Leitlinienempfehlungen wurden zuletzt im Jahr 2019 aktualisiert. Die Inhalte der aktualisierten Leitlinie wurden allerdings nur als Policy Brief und nicht als Langfassung mit einem Kapitel zu Methoden der Leitlinienerstellung und einer Verknüpfung der Empfehlungen mit der jeweils zugrundeliegenden Evidenz veröffentlicht.

1. DTG in combination with an optimized NRTI backbone may be recommended as a preferred second-line regimen for people living with HIV for whom non-DTG-based regimens are failing.
 - Adults and adolescents (*conditional recommendation, moderate-certainty evidence*)
 - Children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
2. Boosted protease inhibitors in combination with an optimized NRTI backbone is recommended as a preferred second-line regimen for people living with HIV for whom DTG-based regimens are failing. (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)

Tabelle 4: Preferred and alternative second-line ART regimens (modifiziert)

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Children and infants	ABC + 3TC + DTG ^a	AZT + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^b)	AZT + 3TC + DRV/r ^c
	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^a	AZT (or ABC) + 3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^a	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^b)
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^a	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^b or DRV/r ^c)
<p>^a The European Medicines Agency currently only approves DTG for children weighing at least 15 kg and more widely for children weighing more than 20 kg who can take adult 50-mg film-coated tablets. Studies are ongoing to determine dosing for younger children, with approval expected in early 2020, but the 2016 WHO recommendations for second-line ART still hold (PI-based for children for whom NNRTIs have failed and RAL for children for whom LPV/r has failed). TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRT in children weighing at least 25 kg.</p> <p>^b ATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of the ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.</p> <p>^c DRV should not be used for children younger than three years and should be combined with appropriate dosing of ritonavir.</p>			

2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 29 July 2018).
8. Jordan MR, Penazzato M, Cournil A, Vubil A, Jani I, Hunt G, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance in African infants and young children newly diagnosed with HIV: a multicountry analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:2018-2025.
11. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev* 2015;17:56-64.
18. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 3. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en>, accessed 29 July 2018).
21. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1207-1213.
22. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22–26 February 2016, Boston, MA, USA.
23. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S, et al. Pharmacokinetics and placental transfer of elvitegravir, dolutegravir, and other antiretrovirals during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02213-16.
24. Ruel T, Acosta E, Singh RP, Alvero C, George K, Popson S, et al. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 3-16 February 2017, Seattle, WA, USA.
25. Turkova A, Bollen P, Kaudha E, Chidziva E, Lugemwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected African children weighing \geq 25kg after switching to 50mg film-coated dolutegravir tablets in the ODYSSEY trial. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.
26. Collins I, Crichton S, Gibb D, Judd A, On behalf of the CHIPS Steering Committee. Safety and effectiveness of dolutegravir (DTG) in children and adolescents with HIV in the UK/Ireland. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.
27. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014;58:413-422.
28. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2015;4:e76-e83.
29. Rizk ML, Du L, Bennetto-Hood C, Wenning L, Teppler H, Homony B, et al. Population pharmacokinetic analysis of raltegravir pediatric formulations in HIV-infected children 4 weeks to 18 years of age. *J Clin Pharmacol* 2015;55:748-756.
30. Clarke DF, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, Smith B, et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 13-16 February 2017, Seattle, WA, USA.
31. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B, et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother* 2016;28:337-340.
33. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselsaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e52562



Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAG), 2019 [1].

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Methodischer Hinweis

Die S2k-Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Trotz methodischer Einschränkungen hat die Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert und wird daher ergänzend dargestellt.

Zielsetzung

Ziel der Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zur Diagnose und Therapie der HIV-1 Infektion im Kindes- und Jugendalter darzustellen.

Methodik

Die Empfehlungsstärken sind wie folgt festgelegt:

"soll", "sollen"	hohe Empfehlungsstufe
"sollte", "sollten"	mittlere Empfehlungsstufe
"kann", "können"	niedrige Empfehlungsstufe

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75 % der Stimmberechtigten erreicht wurde (Starker Konsens [>95 % der Teilnehmer] oder Konsens [$>75-95$ %]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung ($>50-75$ % der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens (<50 %) erfolgt eine Erläuterung im Text.

Empfehlungen

Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie

Für die Initialtherapie **soll** eine Kombinationstherapie aus 2 NRTIs + 1 PI/r oder 2 NRTIs + 1 NNRTI oder 2 NRTIs plus 1 INI gewählt werden.

In randomisierten, kontrollierten Studien sind Kombinationstherapien aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTIs überlegen [29]. Für die Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen nur wenige randomisierte Studien vor, die NNRTI-basierte und PI-basierte Therapieregime vergleichen. Die in Afrika und Indien durchgeführte P1060 Studie zeigte bei Kindern, die im Alter von 2 bis 35 Monaten entweder mit einer NNRTI-basierten (Nevirapin [NVP] + 2 NRTI) oder einer PI-basierten (Lopinavir geboostert mit Ritonavir [LPV/r]) ART begonnen hatten, eine Überlegenheit bzgl. virologischem Versagen, Tod und Toxizitäten des LPV/r-basierten Regimes im Vergleich zur NVP-basierten Therapie unabhängig von einer vorherigen peripartalen NVP-Exposition [30]. Die in Europa und Nord- und Südamerika durchgeführte "PENPACT1" Studie, in der therapie-naive Kinder und Jugendliche <18 Jahre in zwei Arme (1 NNRTI oder 1 PI + jeweils 2 NRTI) randomisiert und bei Therapieversagen mit dem jeweils anderen Regime behandelt wurden, zeigte in Bezug auf den Therapieerfolg dagegen keinen Unterschied zwischen den Studienarmen [31]. Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTIs traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTIs.

Bei Erwachsenen sind aktuell drei INIs (Dolutegravir [DTG], Raltegravir [RAL], Elvitegravir [ELV]) für die ART bei Therapie-naiven HIV-Infizierten zugelassen. Aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, des geringen Risikos von Medikamenteninteraktionen und der guten Verträglichkeit

wurde diese Substanzgruppe in den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für Erwachsene als Bestandteil des bevorzugten initialen Therapieregimes aufgenommen [32].

Für den Einsatz von INIs bei der Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen keine vergleichenden Studien vor. Vorliegende Daten von INI-basierten Regimen sind beschränkt auf nicht-vergleichende Studien, in denen für einzelne INIs auch eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit, sowie ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen wurde [33-36]. Im Kindesalter ist aus der Gruppe der INIs aktuell nur RAL für die Therapie von HIV-infizierten Kindern ab Geburt zugelassen, für DTG und ELV bestehen alters- und gewichtsabhängige Zulassungsbeschränkungen.

Empfehlungen für die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)-Kombination

Für die initiale ART bei Kindern wird eine Kombination von Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC) empfohlen, sofern keine primären Resistenzen vorliegen oder es sich bei den zu behandelnden Patienten um Träger von HLA-B*5701 handelt.

Die PENTA-5-Studie [37] zeigte die Überlegenheit hinsichtlich antiretroviraler Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Kombination gegenüber Zidovudin (ZDV) + 3TC.

Generell ist bei Kombinationen mit ABC (z. B. ABC + 3TC oder ABC + ZDV) trotz Ausschluss von HLA-B*5701, in einem sehr geringen Prozentsatz weiterhin eine Hypersensitivitätsreaktion möglich [18], - entsprechend sind die Eltern und ggf. die Kinder und Jugendlichen aufzuklären. Eine einmal tägliche Medikamenteneinnahme bietet einen Vorteil bezüglich der Adhärenz. Im Kindesalter zeigen die Ergebnisse der PENTA-Studien 13 und 15 die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe - auch der Einzelwirkstoffe - ab dem Alter von 3 Monaten [38].

Tenofovir (TDF) ist als Einzelsubstanz und in Kombination mit Emtricitabin (FTC) erhältlich und ermöglicht ebenfalls eine einmal tägliche Gabe. Studien bei Erwachsenen zeigten, dass TDF und FTC in Kombination mit geboosterten PIs, NNRTIs und INIs gut wirksam und besser verträglich als ZDV/3TC ist [39, 40], auch war die Koformulierung TDF/FTC der Kombination von ABC + 3TC überlegen [41]. TDF kann zu einer proximal tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glucosurie, Phosphatverlust und einer Niereninsuffizienz führen sowie zu einer Minderung der Knochendichte [42]. Für die weitere Tenofovir-Prodrug Tenofovir alafenamid hemifumarat (TAF) wird eine geringere Knochentoxizität als für TDF diskutiert, was mit unterschiedlichen Plasmakonzentrationen erklärt wird und möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen mit einem altersbedingt starken Knochenwachstum relevant ist [43]. Bei TAF wird hingegen über eine Zunahme der Dyslipidämie im Vergleich zu TDF berichtet [44]. Beide Wirkstoffe stehen auch als Koformulierung mit Elvitegravir/c, Bictegravir, Rilpivirin oder Darunavir/c zur Verfügung. Zu beachten sind die Zulassungsbeschränkungen bei Nierenfunktionsstörungen und im Kindesalter.

3TC, FTC und TDF/TAF sind ebenso gegen Hepatitis-B-Virus wirksam.

Eine Therapie mit Stavudin (d4T) und Didanosin (ddI) wird aufgrund von Toxizitäten nicht mehr empfohlen.

Empfehlungen für Protease-Inhibitoren (PI)

Die Wirksamkeit geboosterter PI in Kombination mit 2 NRTIs ist in einer Reihe von Studien gezeigt worden. Dies gilt besonders für die Kombination von 2 NRTIs + Lopinavir geboostert mit Ritonavir (LPV/r) [45]. Als "neuere" PIs sind Atazanavir (ATV) [46, 47] für Säuglinge ab 3 Monaten und 5 kg Körpergewicht (KG) und Darunavir (DRV) [48] für Kinder ab 3 Jahren und mind. 15 kg KG jeweils geboostert mit Ritonavir (RTV) zugelassen. Eine Besonderheit stellen Kinder dar, die vertikal HIV-infiziert wurden, und bei denen die Mutter Nevirapin (NVP) in der Schwangerschaft

erhalten hatte. In dem Fall ist bei einem Teil der Kinder mit Resistenzen zu rechnen und die Therapie mit einem PI (in diesem Fall LPV/r) dem NNRTI NVP überlegen [49-51].

Der schlechte Geschmack von RTV-Saft, auch in der Koformulierung mit LPV/r, stellt vor allem bei jungen Kindern ein Adhärenzproblem dar. Zu berücksichtigen sind auch mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) der PIs wie z. B. Hyperlipidämien, die möglicherweise mit erhöhten langfristigen Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen können. Eine aktuelle Studie zeigte nach einem "Switch" von LPV/r oder Nelfinavir auf ATV/r oder DRV/r ein verbessertes Lipidprofil [52].

Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI)

Raltegravir (RAL) ist bei Kindern gut untersucht worden [34, 53, 54] und bei reifen Neugeborenen ab Geburt zugelassen [55].

Dolutegravir (DTG) ist auf der Basis vorliegender Studiendaten [35, 36] für HIV-infizierte Kinder ab 6 Jahren und einem Gewicht von 15 kg zugelassen. Nachdem in der Tsepamo-Studie Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen aufgetreten waren, deren Mütter bei Konzeption eine DTG-haltige ART eingenommen hatten [56], wird vor Anwendung in der Schwangerschaft gewarnt. Dies ist bei der Planung einer ART bei Mädchen im gebärfähigen Alter zu berücksichtigen, vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und unter Therapie ist auf eine konsequente Verhütung hinzuweisen.

Elvitegravir (ELV) ist nur als Fix-Dosiskombinationen erhältlich und als solche auch bei Kindern > 6 Jahren und Jugendlichen geprüft worden [43, 57]. Zur Verfügung steht ELV in Kombination mit dem Booster Cobicistat und FTC und TAF oder in der Fix-Dosiskombination mit dem Booster Cobicistat und FTC + TDF. Zu beachten sind die Zulassungseinschränkungen im Kindesalter.

Empfehlungen für nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Nevirapin (NVP) in Kombination mit 2 NRTIs ist wegen der Verfügbarkeit der geschmacksneutralen NVP-Suspension und Dosisempfehlungen auch für Früh- und Neugeborene gut anwendbar und in Studien erfolgreich geprüft worden [58-60]. Für NVP steht auch eine Retard-Formulierung für Kinder ab 3 Jahren für die einmal tägliche Gabe zur Verfügung, was hinsichtlich der Adhärenz einen Vorteil bietet, Studiendaten zeigten eine gute Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil [61, 62]. Mögliche Nachteile der Kombination im Vergleich zu einer PI-basierten ART wurden bereits diskutiert.

Ab dem Alter von 3 Monaten (Gewicht ab 3,5 kg) steht auch die Kombination aus 2 NRTIs und Efavirenz (EFV) zur Verfügung. Die Kombination von 2 NRTI + EFV [63-65] zeigt einen guten Therapieerfolg mit anhaltender Suppression der Viruslast.

Bevorzugte ART-Regime nach Altersgruppen

Säuglinge >4 Wochen bis 12 Monate

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffkombinationen ist NVP häufiger mit einem Therapieversagen assoziiert, vor allem bei vorheriger peripartaler NVP-Exposition [30, 51]. NVP wird in den US-Guidelines in dem Alter nicht mehr empfohlen. Aufgrund des neutralen Geschmacks wird die NVP orale Lösung aber in der Regel gut von Kindern akzeptiert und wirkt sich damit günstig auf die Adhärenz aus. Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist für NVP in dieser Altersgruppe gering.

Kinder >1 Jahr bis <3 Jahre

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Säuglingen >4 Wochen bis zu 12 Monaten.

Kinder >3 bis 6 Jahre

Hinzunahme von TDF + FTC als alternatives Regime. Eine Zulassung für TDF besteht ab dem Alter von 2 Jahren. Unter einer TDF-Therapie ist die Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen.

Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen

Hauptgründe für eine Therapieumstellung der ART bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen sind einerseits ein Therapieversagen der ursprünglichen ART ("First-" zu "Second-line"), eine Therapievereinfachung oder eine Unverträglichkeit gegenüber eingesetzten Medikamenten.

Ein Medikamentenwechsel **soll** immer eindeutig und dokumentiert begründet sein. Ein virologisches Therapieversagen ist folgendermaßen definiert: ein wiederholt gemessener Wiederanstieg der Plasma HIV-RNA oder Nichterreichen der Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml nach 6 Monaten. Bei Säuglingen und Kleinkindern **kann** das Erreichen der kompletten viralen Suppression <50 Kopien/ml auch länger dauern.

Bei einem Therapieversagen **soll** die ART nach Überprüfung der Adhärenz und suffizienter Plasmaspiegel der Medikamente umgestellt werden. Vor Umstellung einer laufenden Therapie **soll** eine genotypische Resistenztestung aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Die Resistenztestung **soll** unter einer laufenden Therapie erfolgen, da es sonst zu einer Verdrängung der resistenten Viren durch den Wildtyp kommen kann.

Bei einer Umstellung der Therapie **sollen** Patienten, die zuvor 2 NRTIs und einen NNRTI erhalten haben auf 2 neue (nicht resistente) NRTIs und eine neue Substanzklasse (geboosterten PI oder INI) umgestellt werden. Erhielt der Patient 2 NRTIs und einen PI **soll** unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Resistenztestung auf 2 neue NRTIs plus einen INI, NNRTI oder einen anderen nicht-resistenten geboosterten PI umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/FTC-Resistenz) und Fehlen von Alternativen ist es vertretbar, im Rahmen der Therapieoptimierung eine ART unter Einschluss von 3TC/FTC beizubehalten. Gelingt es trotz mehrerer Therapieumstellungen nicht, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml zu senken, ist es nach Expertenmeinung vertretbar, bei stabiler CD4-Zellzahl diese Kombination beizubehalten, sofern keine erfolgversprechenden Optionen zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen (modifiziert)

	Alter	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/NtRTIs	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC
	3. Substanz	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL
Alternatives Regime	NRTIs	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC
	3. Substanz			EFV LVP/r NVP

^b wenn HLAB5701-Screening negativ

18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-579.
29. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. JAMA* 2000;283(4):492-498.
30. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med* 2012;366(25):2380-2389.
31. Babiker A, Castro H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11(4):273-83.
32. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 7 vom 29.11.2017, Deutsche AIDS-Gesellschaft: www.daignet.de.
33. Nachman S, Alvero C, Teppler H, Homony B, Rodgers AJ, Graham BL, et al. Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial. *Lancet HIV* 2018;5(12):e715-e722.
34. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):413-422.
35. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E, et al. Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(11):1207-1213.
36. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-Year-Old HIV-Infected Children: 48-Week Results, in CROI. 2016: Boston, Massachusetts.
37. Green H, Gibb DM, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007;21(8):947-955.
38. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, et al. Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005;10(2):239-246.
39. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(1):74-78.
40. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006;354(3):251-260.
41. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 2009;361(23):2230-2240.
42. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011;203(12):1791-1801.
43. Natukunda E, Gaur AH, Kosalaraksa P, Batra J, Rakhmanina N, Porter D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017;1(1):27-34.
44. Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea Á, López-Calvo S, et al. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018.
45. Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode RA, Gomez P, Handelsman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(3):216-224.
46. Kiser JJ, Rutstein RM, Samson P, Graham B, Aldrovandi G, Mofenson LM, et al. Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS* 2011;25(12):1489-1496.
47. Rutstein RM, Samson P, Fenton T, Fletcher CV, Kiser JJ, Mofenson LM, et al. Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(2):162-167.
48. Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009;23(15):2005-2013.
49. Hunt GM, Coovadia A, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Morris L, et al. HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine. *AIDS* 2011;25(12):1461-1469.
50. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356(2):135-147.
51. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010;363(16):1510-1520.
52. Jao J, Yu W, Patel K, Miller TL, Karalius B, Geffner ME, et al. Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *HIV Med* 2018;19(3):175-183.

53. Briz V, León-Leal J, Palladino C, Moreno-Pérez D. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(3):273-277.
54. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics and 48-Week Safety and Efficacy of Raltegravir for Oral Suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Children 4 Weeks to 2 Years of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(4):e76-e83.
55. Clarke DF, Acosta E, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, et al. IMPAACT P1110: Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 13-17, 2017, Seattle, Washington, #757.
56. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med* 2018;379(10):979-981.
57. Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W, Rakhmanina N, Rassool M, Chakraborty R, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 2016;3(12):e561-e568.
58. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997;336(19):1343-1349.
59. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, Robinson J, Stechenberg B, Scott G, et al. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis* 1996;174(4):713-721.
60. Verweel G, Sharland M, Lyall H, Novelli V, Gibb DM, Dumont G, et al. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS* 2003;17(11):1639-1647.
61. Anabwani G, Königs C, Giaquinto C, Aslanyan S, Sabo JP, Morrow JS, et al. Nevirapine extended-release formulation tablets in HIV-1-infected children--long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):476-479.
62. Giaquinto C, Anabwani G, Feiterna-Sperling C, Nuttall J, Mompoti K, Königs C, et al. Steady-state pharmacokinetics of nevirapine extended-release tablets in HIV-1-infected children and adolescents: an open-label, multiple-dose, cross-over study. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(7):e173-e179.
63. Sorsa A. Clinical, Immunological and Virological Responses of Zidovudine-Lamivudine-Nevirapine versus Zidovudine-Lamivudine-Efavirenz Antiretroviral Treatment (ART) Among HIV-1 Infected Children: Asella Teaching and Referral Hospital, South-East Ethiopia. *Open Med Inform J* 2018;12:11-18.
64. Teglas JP, Quartier P, Treluyer JM, Burgard M, Gregoire V, Blanche S. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS* 2001;15(2):241-243.
65. Turkova A, Moore CL, Butler K, Compagnucci A, Saïdi Y, Musiime V, et al. Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS One* 2018;13(4):e0196239.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
3	#1 OR #2
4	(hiv*):ti,kw
5	((human) AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND (virus)):ti,kw
6	#3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	"hiv-1/drug effects"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections/therapy"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	(#3 OR #4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#5 NOT medline[sb]
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab]

	AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
9	(#8) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	"hiv-1"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAG).** 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: 16.06.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011I_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
2. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [online]. 06.2016. Genf (SUI): WHO Press; 2016. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf.
3. **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>.
4. **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>.
5. **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: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf>.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-156 Dolutegravir

Stand: August 2020

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-156

Kontaktdaten

Dr. Dr. Christoph Königs (PAAD e.V. als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V.)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis < 6 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der Behandlung von HIV bei Kindern zwischen 4 Wochen bis < 6 Jahren? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Grundsätzlich ist zu beachten, dass es wenige Kinder in Deutschland gibt, die <6 Jahre sind und eine cART erhalten. Diese Stellungnahme basiert auf den aktuellen Leitlinien und der aktuellen „Ist-Situation“ in Deutschland basierend auf den Daten aus der nationalen GEPIC Kohorte. Die aktuellen Empfehlungen wurden auch auf Basis der europäischen Empfehlungen (PENTA) konsentiert.

Empfohlen für eine Therapie (<6 Jahre mit Unterschieden je nach Alter) ist eine Dreifach- Kombination aus:

- Zidovudin, Lamivudin, Emtricitabin, Abacavir
- Raltegravir, Nevirapin, Lopinavir/r, Atazanavir/r, Darnuavir/r

Wenige nicht zu bevorzugende Alternativen sind empfohlen – und aus meiner Sicht aber auch zahlenmäßig gerne zu ignorieren.

Neben den aktuellen Leitlinien wurde inzwischen die nationale GEPIC Kohorte etabliert. Die Kohorte dokumentiert die tatsächlich genutzte Therapie in Deutschland (ab 2017) in den verschiedenen Altersgruppen. Aktuell werden in Deutschland basierend auf GEPIC (n=200) Kinder <6 Jahren vollständig leitlinienkonform therapiert. Entsprechend werden die Wirkstoffe Zidovudin, Lamivudin, Emtricitabin, Abacavir, Raltegravir, Nevirapin, Lopinavir/r, Darunavir/c aktuell bei Kindern <6 Jahre in Deutschland eingesetzt.