



Zusammenfassende Dokumentation

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

Doravirin

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung.....	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	33
5.2	Stellungnahme ViiV Healthcare GmbH	46
5.3	Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	50

5.4	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)	56
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	61
D.	Anlagen.....	67
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	67
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	74

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der 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 Doravirin (Pifeltro) wurde am 15. Januar 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. April 2022 hat Pifeltro 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 28. April 2022, 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 Doravirin mit dem neuen Anwendungsgebiet (HIV-Infektion, Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 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 Doravirin 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 Doravirin 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 Doravirin (Pifeltro) gemäß Fachinformation

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir oder
- Elvitegravir/Cobicistat

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin 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.

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 Infektion mit HIV bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe sind:

Proteaseinhibitoren (PI): Lopinavir, Atazanavir, Ritonavir, Tipranavir, Darunavir, Fosamprenavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Lamivudin, Zidovudin, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Tenofoviralfenamid

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Nevirapin, Efavirenz, Etravirin, Rilpivirin

Integrase-Inhibitoren (INI): Raltegravir, Dolutegravir, Elvitegravir

Andere antivirale Mittel: Maraviroc (Entry-Inhibitor), Enfuvirtid (Entry-Inhibitor)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

- zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren:

Cobicistat (*Beschluss vom 1. Oktober 2020*)

Dolutegravir/Lamivudin (*Beschluss vom 06. Februar 2020*)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) (*Beschluss vom 5. Juli 2018*)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (*Beschluss vom 3. Mai 2018*)

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 16. März 2018*)

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 5. Januar 2017*)

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 3. November 2016*)

Rilpivirin (nAWG) (*Beschluss vom 16. Juni 2016*)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (*Beschluss vom 16. Juni 2016*)

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (*Beschluss vom 19. März 2015*)

Dolutegravir (*Beschluss vom 7. August 2014*)

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden die 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.

Trotz methodischer Einschränkungen hat die S2k-Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert. Für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1 bildet ausschließlich die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie die Resistenzsituation im deutschen Versorgungskontext ab. Zudem stimmen die schriftlichen Äußerungen der beteiligten Fachgesellschaften und die Aussagen der klinischen Fachexperten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die einzelnen Alterskategorien mit den Empfehlungen der S2k-Leitlinie überein. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird deshalb die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie herangezogen.

Sowohl bei therapienaiven, als auch bei therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, zu beachten.

Therapienaive Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

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.

³ **World Health Organization (WHO)**. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2019.

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.

Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen-Transkriptase Tenofovir-disoproxil bzw. Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, für die umfangreich publizierte Daten vorliegen. Tenofovir-disoproxil soll bei nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren jedoch nur angewendet werden, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Tenofovir-disoproxil kommt daher bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren nicht in Frage. In der Gesamtschau werden auf Basis der vorliegenden Evidenz im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tenofovirafenamid plus Emtricitabin, Abacavir plus Lamivudin und Abacavir plus Emtricitabin als gleichermaßen zweckmäßige NRTI-Backbones erachtet.

Als gleichermaßen zweckmäßige Kombinationspartner für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden auf Basis der vorliegenden Evidenz die mit Ritonavir geboosterten Proteininhibitoren Atazanavir oder Darunavir und der mit Cobicistat geboosterte Integraseinhibitor Elvitegravir sowie der Integraseinhibitor Dolutegravir bestimmt. Die festgelegte Fixierung des Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Die Wahl der Wirkstoffe Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Elvitegravir/Cobicistat und Dolutegravir als Kombinationspartner ist durch Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet.

Insgesamt wird für therapienaive Jugendliche mit HIV im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen, Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir oder Elvitegravir/Cobicistat oder Dolutegravir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Therapieerfahrene Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Jugendliche ergab die Evidenzrecherche für die Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre, dass nach einer oder mehreren Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle 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 möglich. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

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 Doravirin wie folgt bewertet:

Sowohl für therapienaive als auch therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, ist ein Zusatznutzen von Doravirin in

Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit HIV-Infektion keine direkt vergleichenden Daten von Doravirin gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die laufende einarmige, zulassungsbegründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie IMPACT 2014 vor.

In Kohorte 1 erhielten 9 virologisch supprimierte Jugendliche Doravirin zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie. Es erfolgte eine Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bis Tag 14. In Kohorte 2 erhielten 43 vorbehandelte und 2 therapienaive Jugendliche Doravirin in Fixkombination mit Lamivudin und Tenofoviridisoproxil einmal täglich über 96 Wochen. Dabei wurden als Endpunkte die unerwünschten Ereignisse zu Woche 24, 48 und 96 erhoben.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie IMPACT 2014 sowohl für therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, als auch für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Doravirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt, für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit Dolutegravir oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir oder Elvitegravir/Cobicistat bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die zulassungsbegründende, einarmige Studie IMPACT 2014 vor. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Doravirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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

b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

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 ergänzend die zulassungsbegründende, einarmige Studie IMPAACT 2014 vor. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Doravirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

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

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

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut geht der pharmazeutische Unternehmer von 146 – 154 Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren in Deutschland aus. Der pharmazeutische Unternehmer grenzt diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber NNRTI (3,9 %) aufweisen. Unter der Annahme, dass ca. 88,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 11 therapie-naive Jugendliche und 123 bis 131 vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren für die Gabe von Doravirin in Betracht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insbesondere aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der Sterblichkeit, einer Unterschätzung des Anteils der vorbehandelten Patientinnen und Patienten und einer Überschätzung der ermittelten Anteilswerte zur Resistenzlage als unsicher anzusehen.

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 Pifeltro (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

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.

Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der patientenindividuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen zu einer kostenintensiven Therapie angegeben.

Behandlungsdauer:

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/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Doravirin	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren				
<i>Dolutegravir oder Atazanavir/ Ritonavir oder Darunavir/ Ritonavir oder Elvitegravir/ Cobicistat jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie (Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin oder Tenofovirafenamid + Emtricitabin)</i>				
Dolutegravir				
Dolutegravir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Atazanavir/ Ritonavir				
Atazanavir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ritonavir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Darunavir/ Ritonavir				
Darunavir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ritonavir	Kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x täglich			
Elvitegravir/ Cobicistat				
Elvitegravir	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Cobicistat	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren				
<i>Patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe</i>				
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Enfuvirtid	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße eines Kindes ab 12 Jahren: 1,56 m, durchschnittliches Körpergewicht 47,1 kg; durchschnittliche Körpergröße eines Jugendlichen zwischen 17 und unter 18 Jahren: 1,74 m, durchschnittliches Körpergewicht 67,0 kg).⁵

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Therapie-naive Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Dolutegravir oder Atazanavir/ Ritonavir oder Darunavir/ Ritonavir oder Elvitegravir/ Cobicistat jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie (Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid + Emtricitabin)</i>					
Dolutegravir					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Atazanavir/ Ritonavir					
Atazanavir	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
Ritonavir	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Darunavir/ Ritonavir					
Darunavir	800 mg	800 mg	1 x 800 mg	365	365 x 800 mg
Ritonavir	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Elvitegravir/ Cobicistat					
Elvitegravir	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Cobicistat	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					
<i>Patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe</i>					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Enfuvirtid	90 mg	180 mg	2 x 90 mg	365	730 x 90 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.

Derzeit ist Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat nur als Kombinationsarzneimittel mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid bzw. Tenofoviridisoproxil auf dem deutschen Markt verfügbar. Eine Darstellung der Kosten des einzelnen Wirkstoffs ist daher nicht möglich.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin 100 mg	90 FTA	1 695,31 €	1,77 €	93,53 €	1 600,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					
Atazanavir 300 mg	60 HKP	800,22 €	1,77 €	37,44 €	761,01 €
Darunavir 800 mg ⁶	90 FTA	1 020,02 €	1,77 €	79,79 €	938,46 €
Dolutegravir 50 mg	90 FTA	2 135,18 €	1,77 €	0,00 €	2 133,41 €
Enfuvirtid 90 mg	60 PLI	2 350,00 €	1,77 €	137,91 €	2 210,32 €
Elvitegravir/Cobicistat	<i>nicht auf dem deutsche Markt verfügbar</i>				
b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	267,21 €	1,77 €	12,73 €	252,71 €
Ritonavir 100 mg	90 FTA	112,54 €	1,77 €	4,81 €	105,96 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 1. Oktober 2022

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.

⁶ Festbetrag

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Doravirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2022 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 Doravirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 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 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	14. September 2022 5. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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)

Doravirin (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre)

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAnz AT 04.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Doravirin gemäß dem Beschluss vom 04. Juli 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Doravirin

Beschluss vom: 20. Oktober 2022

In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022

BAnz AT 16.11.2022 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. April 2022):

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir oder
- Elvitegravir/Cobicistat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin 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 Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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	∅	Es liegen keine 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 Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-52), sofern nicht anders indiziert.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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	∅	Es liegen keine 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

- a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind
ca. 10 Patientinnen und Patienten
- b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind
ca. 120 – 130 Patientinnen und Patienten

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 Pifeltro (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzten erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	6 488,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir	8 652,16 €
Atazanavir	4 629,48 €
+ Ritonavir	429,73 €
<i>Gesamt:</i>	5 059,20 €
Darunavir	3 805,98 €
+ Ritonavir	429,73 €
<i>Gesamt:</i>	4 235,70 €
Elvitegravir/Cobicistat ²	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	6 488,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ³	1 537,32 € - 26 892,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Derzeit ist Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat nur als Kombinationsarzneimittel mit Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid bzw. Tenofovirdisoproxil auf dem deutschen Markt verfügbar. Eine Darstellung der Kosten des einzelnen Wirkstoffs ist daher nicht möglich.

³ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin) zu einer kostenintensiven Therapie (Enfuvirtid) angegeben. Die Sockeltherapie bleibt unberücksichtigt, da sie sich zu der von Doravirin nicht regelhaft unterscheidet.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 16. November 2022
BAnz AT 16.11.2022 B3

Seite 1 von 3

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)
Doravirin
(neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre)**

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAnz AT 04.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Doravirin gemäß dem Beschluss vom 4. Juli 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Doravirin

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. April 2022):

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir oder
- Elvitegravir/Cobicistat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) therapiereifere Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin 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 Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) therapie-naive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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	∅	Es liegen keine 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) therapie-erfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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	∅	Es liegen keine 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

- a) therapie-naive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

ca. 10 Patientinnen und Patienten

- b) therapie-erfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

ca. 120 bis 130 Patientinnen und Patienten

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 Pifeltro (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Oktober 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Fachärztinnen und Fachärzten erfolgen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-52), sofern nicht anders indiziert.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	6 488,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir	8 652,16 €
Atazanavir	4 629,48 €
+ Ritonavir	429,73 €
Gesamt:	5 059,20 €
Darunavir	3 805,98 €
+ Ritonavir	429,73 €
Gesamt:	4 235,70 €
Elvitegravir/Cobicistat ²	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	6 488,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ³	1 537,32 € – 26 892,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Derzeit ist Elvitegravir in Kombination mit Cobicistat nur als Kombinationsarzneimittel mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid bzw. Tenofoviridisoproxil auf dem deutschen Markt verfügbar. Eine Darstellung der Kosten des einzelnen Wirkstoffs ist daher nicht möglich.

³ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin) zu einer kostenintensiven Therapie (Enfuvirtid) angegeben. Die Sockeltherapie bleibt unberücksichtigt, da sie sich zu der von Doravirin nicht regelhaft unterscheidet.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. April 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Doravirin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2022 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 Doravirin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre) - Ger



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Doravirin
- **Handelsname:** Pifeltro
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-01-D-819)

Modul 1

(PDF 343,13 kB)

Modul 2

(PDF 386,79 kB)

Modul 3

(PDF 1,17 MB)

Modul 4

(PDF 1,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,09 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Doravirin (Pifeltro)

Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/829/>

01.08.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre) - Gen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) therapienaive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

- Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit

Dolutegravir oder

Atazanavir/Ritonavir oder

Darunavir/Ritonavir oder

Elvitegravir/Cobicistat

b) therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Doravirin 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: April 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 496,22 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.09.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word, 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 **22.08.2022** 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 - Doravirin - 2022-05-01-D-819*). 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 am 05.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre) - Gen
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. September 2022 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.08.2022
ViiV Healthcare GmbH	10.08.2022
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	17.08.2022
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)	19.08.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2022

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
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Dr. Ball	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hecker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Walz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ViiV Healthcare GmbH						
Hr. Zielke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Engelking	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)						
Hr. Dr. Bickel	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	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 MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	19.08.2022
Stellungnahme zu	Doravirin – Pifeltro®
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>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Doravirin (Pifeltro®)</p> <p>In der Nutzenbewertung vom 28. Juli 2022 (A22-52; (1)) erachtet das IQWiG das Vorgehen im zugehörigen Dossier (2), einen Zusatznutzen von Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln auf Basis Studie IMPAACT 2014 abzuleiten, als nicht sachgerecht, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet vorliegen. Das IQWiG schlussfolgert, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt; ein Zusatznutzen ist damit als nicht belegt anzusehen.</p> <p>Aus Sicht von MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) ist ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen dennoch gerechtfertigt, was im Folgenden zusammenfassend erläutert wird:</p> <p>In der Studie IMPAACT 2014 konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei Jugendlichen zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen führt. Gleichzeitig wurden die Verträglichkeit und das gute Sicherheitsprofil belegt. In dem Dossier werden die Studienergebnisse mit einer Studiendauer von mindestens 48 Wochen präsentiert. Diese Ergebnisse belegen den hohen</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Doravirin wie folgt bewertet:</p> <p>Sowohl für therapie-naive als auch therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, ist ein Zusatznutzen von Doravirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit HIV-Infektion keine direkt vergleichenden Daten von Doravirin gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die laufende einarmige, zulassungsbegründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie IMPACT 2014 vor.</p> <p>In Kohorte 1 erhielten 9 virologisch supprimierte Jugendliche Doravirin zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie. Es erfolgte eine Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bis Tag 14. In Kohorte 2 erhielten 43 vorbehandelte und 2 therapie-naive Jugendliche Doravirin in Fixkombination mit Lamivudin und Tenofoviridisoproxil</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischen Nutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in einem Studiendesign, das die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend erfüllt.</p> <p>DOR, ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) der neuesten (zweiten) Generation, kann sowohl als Monosubstanz in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als auch als Fixdosiskombination, unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingesetzt werden. Das positive Sicherheitsprofil unter DOR konnte bereits bei erwachsenen Patienten mit HIV-1 gezeigt werden. Diese Ergebnisse wurden in der pädiatrischen Patientenpopulation nun bestätigt.</p> <p>Im Gegensatz zu einigen anderen antiretroviralen Therapien führt DOR nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten eingenommen werden. Insbesondere ist eine gleichzeitige Einnahme von Antibiotika oder oralen Kontrazeptiva mit DOR möglich.</p> <p>Insbesondere die Vermeidung von Nebenwirkungen spielt bei Kindern und Jugendlichen eine prominente Rolle, da dadurch die Therapieadhärenz erhöht werden kann. Da von einer lebenslangen Einnahme der antiretroviralen Therapie für eine konstante virologische Suppression ausgegangen werden muss, sind die Erhöhung der Therapieadhärenz sowie die Vermeidung von behandlungsbedingten Toxizitäten für diese Patientenpopulation von besonderem Interesse. Dabei haben vor allem die positiven Daten zur Reproduktionstoxizität sowie das seltene Auftreten unerwünschter Ereignisse im zentralen Nervensystem bei der Behandlung von Jugendlichen mit HIV-1 einen hohen Stellenwert.</p>	<p>einmal täglich über 96 Wochen. Dabei wurden als Endpunkte die unerwünschten Ereignisse zu Woche 24, 48 und 96 erhoben.</p> <p>Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie IMPAACT 2014 sowohl für therapie-naive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, als auch für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bietet des Weiteren eine hohe Flexibilität für den Patienten und den behandelnden Arzt, da eine individuell zugeschnittene freie Kombination mit anderen Wirkstoffen möglich ist und somit ein bestverträgliches, patientenindividuelles Therapieschema zusammengestellt werden kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und dem in der Studie IMPAACT 2014 gezeigten sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen sowie dem positiven Sicherheitsprofil kommt DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eine große Bedeutung für die Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher zu. DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln stellt für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche weitere Therapieoption dar.</p> <p>Der in der Studie IMPAACT 2014 in den Endpunktkategorien Mortalität¹⁰, Morbidität und Nebenwirkungen gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht somit einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns aus Sicht von MSD nicht quantifiziert werden kann. In der Gesamtschau wird seitens MSD daher für den Wirkstoff DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet.</p>	

¹⁰ Gesamtüberleben als Anteil während der Studie verstorbener Patienten basierend auf der Erfassung unerwünschter Ereignisse

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ergibt sich für die Fragestellung 1 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (1):

- Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder
- Abacavir + Lamivudin oder
- Abacavir + Emtricitabin

jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir oder
- Elvitegravir/Cobicistat

Die Deutsch-Österreichische Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) empfiehlt, dass alle Jugendlichen und Kinder ab 12 Jahren unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status wie Erwachsene therapiert werden sollen.

Als bevorzugtes NRTI-Regime in der Altersklasse der ≥ 12 -Jährigen wird TAF + FTC empfohlen. 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. In Bezug auf die Proteaseinhibitoren (PI) ist zu berücksichtigen, dass mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) der PI wie z. B. Hyperlipidämien auftreten können, die wiederum möglicherweise mit erhöhten langfristigen Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen können (3).

Angesichts der Vielzahl möglicher Interaktionen mit Begleitmedikation, Nahrungsergänzungsmitteln, sog. alternativen Therapien oder Drogen sollten regelmäßig Begleitmedikation und Substanzkonsum erfragt

werden. Insbesondere Patienten mit interaktionsträchtiger ART (v. a. geboosterte PIs und geboostertes Elvitegravir) sind über mögliche Wechselwirkungen aufzuklären (4).

In der Leitlinie der Europäischen Klinischen AIDS-Gesellschaft (European AIDS Clinical Society, EACS) ist die Kombination Dolutegravir und zwei NRTI die bevorzugte Therapieoption für therapienaive Kinder und Jugendliche (5).

Die generelle Empfehlung für eine antiretrovirale Therapie mit „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime bei Jugendlichen ist kontrovers in der Leitliniengruppe diskutiert worden. Fixdosiskombinationen mit einer einmal täglichen Medikamenteneinnahme bieten für HIV-Infizierte den Vorteil, durch eine Vereinfachung des Therapieregimes und Reduktion der „Pillenlast“ eine Verbesserung der Adhärenz zu ermöglichen (3).

Da nicht alle in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Substanzen teilweise in Kombinationen erhältlich sind, würde dies bei einer Einnahme bis zu vier Tabletten die „Pillenlast“ weiter erhöhen. Seitens der Leitliniengruppe bestehen Bedenken, wenn in der kritischen Phase der Pubertät die Therapie unregelmäßig eingenommen wird (3).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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. 8	<p>Resistenzen / genotypischer Resistenztest in der Studie IMPAACT 2014</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Therapienaive Patientinnen und Patienten mussten für einen Studieneinschluss basierend auf einem genotypischen Resistenztest eine Empfindlichkeit gegenüber DOR, 3TC und TDF aufweisen. Angaben zu Resistenzen zu Studienbeginn liegen für die vorbehandelten, virologisch supprimierten Jugendlichen in Kohorte 2 nicht vor; gemäß Einschlusskriterien war eine Resistenztestung für die Studienteilnahme nicht zwingend erforderlich.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie IMPAACT 2014 war kein genotypischer Resistenztest für therapieerfahrene Patienten der Kohorten 1 und 2 erforderlich, wobei – falls verfügbar – frühere genotypische Resistenzergebnisse aus medizinischen Unterlagen über die Empfindlichkeit gegenüber DOR, TDF und 3TC berücksichtigt wurden.</p>	Die Ausführungen zur Resistenzsituation innerhalb der Studie IMPAACT 2014 werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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>Weder in den europäischen (5) noch in den amerikanischen Leitlinien (6) wird bei einer vorbehandelten und virussupprimierten Person (Viruskopien/ml < 50) vor dem Wechsel zu einem anderen Therapieregime eine Resistenztestung empfohlen. Auch in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie (4) werden Resistenztestungen nur bei einer bestätigten Viruslast von über 50 Kopien/ml empfohlen. Die standardmäßig eingesetzten Arzneimittelresistenztests sind bei einer Viruslast unter 500 Kopien/ml nicht erfolgreich. Auch bei neueren Resistenztest-Assays, die provirale DNA analysieren, ist es unwahrscheinlich, dass bei Personen, die kein vorheriges virologisches Versagen erlitten haben, die Verwendung von proviralen DNA-Genotyp-Tests zusätzliche Informationen liefern, wenn vorherige Testungen vorliegen. Im deutschen Versorgungskontext (4) wird zusätzlich erwähnt: „Diese Testung aus proviraler DNA ergibt aber u.U. kein vollständiges Bild der tatsächlich vorhandenen Resistenzen und ist lediglich zum Nachweis, nicht aber zum sicheren Ausschluss von Resistenzmutationen geeignet.“</p> <p>Da in der Studie IMPAACT 2014 therapieerfahrene Patienten ausschließlich mit einer Viruslast (HIV-RNA) unter 40 Kopien/ml eingeschlossen waren, ist eine Resistenztestung nicht sinnvoll und entspricht den internationalen und nationalen Leitlinien.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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>Wie im Bericht des IQWiG erläutert, mussten genotypische Resistenztests lediglich für therapienaive Patienten vor der Aufnahme in die Studie vorliegen. Falls in den medizinischen Unterlagen dokumentiert, wurden auch hier bisherige genotypische Resistenzergebnisse berücksichtigt. Bei Patienten, die erneut gescreent wurden, musste der genotypische Resistenztest jedoch nicht wiederholt werden. Bei den zwei therapienaiven Patienten in Kohorte 2 lag gemäß den Baseline-Charakteristika eine Viruslast (HIV-RNA) von 500.000 bis unter 1.000.000 Kopien/ml vor.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine</p>	
S. 8	<p>Patientenrelevanz der Endpunkte Virologisches und Immunologisches Ansprechen</p> <p>Das IQWiG merkt an: „Primärer Endpunkt der Kohorte 2 sind unerwünschte Ereignisse (UEs) bis Woche 24. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind UEs bis Woche 48 und Woche 96.“</p>	Die Ausführungen zu patientenrelevanten Endpunkten im Anwendungsgebiet HIV werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Studie IMPAACT 2014 werden neben den im Bericht des IQWiG benannten Endpunkten darüber hinaus auch das Virologische und Immunologische Ansprechen nach 24, 48 und 96 Wochen als sekundäre Endpunkte erhoben. Diese Endpunkte sind aus Sicht von MSD ebenfalls als patientenrelevant anzusehen. Dies wird im Folgenden begründet:</p> <p>Wie bereits in zahlreichen vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, sind die Endpunkte Virologisches und Immunologisches Ansprechen ausreichend valide Surrogatendpunkte für Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS)-definierende Erkrankungen/Tod (3, 7-10). Auch die European Medicines Agency (EMA) erkennt sowohl die Wirksamkeits- als auch die Sicherheitsendpunkte der Studie IMPAACT 2014 im Bereich der klinischen HIV-Studien als gut etabliert an (11).</p> <p>Inhaltlich gibt dabei die Viruslast die Menge an humanen Immundefizienzviren (HIV) im Blut an und ist daher ein relevantes Maß für die Krankheitsaktivität. Die CD4-Zellzahl ist ebenfalls ein wichtiger Hinweis auf den Zustand des Immunsystems des Patienten und hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung (3). Die Absenkung der CD4-</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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>Zellzahl unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HIV durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle (3).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von MSD sind die Endpunkte Virologisches und Immunologisches Ansprechen grundsätzlich als patientenrelevant einzustufen und bei Beschlüssen zum Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA entsprechend zu berücksichtigen.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Doravirin (HIV-Infektion bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022 [Stand: 28.07.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5733/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Doravirin-D-819.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Doravirin (Pifeltro®), Modul 4A; 2022 [Stand: 28.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5731/2022_04_28_Modul4A_Doravirin.pdf.
3. Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
4. Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; 2020 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>.
5. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.0 (English); 2021 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
6. Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV; 2022 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; 2018 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4872/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; 2016 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-206_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir; 2014 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; 2016 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf.
11. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report - Delstrigo and Pifeltro; 2022 [Stand: 09.08.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/delstrigo-h-c-ws2065-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

5.2 Stellungnahme ViiV Healthcare GmbH

Datum	09.08.2022
Stellungnahme zu	Doravirin/Pifeltro
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.08.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Doravirin (Pifeltro) angewendet in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt ViiV Healthcare GmbH (ViiV) gemäß Kap. 5 §19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Doravirin wurde durch das IQWiG eine Beratung durch die Einbindung einer betroffenen Person vorgenommen (IQWiG_2022).</p> <p>Es bleibt jedoch unklar, welche Beiträge durch die betroffene Person tatsächlich geleistet wurde und wie diese Beiträge vom IQWiG berücksichtigt wurden.</p> <p>Nicht erfolgt ist hingegen eine Einbindung von externen Sachverständigen und Patientenorganisationen. Aus Sicht von ViiV</p>	<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können externe Sachverständige und Patientenorganisationen wertvolle Beiträge und Erfahrungen zu bestehenden und neuen Therapieoptionen im jeweiligen Krankheitsgebiet beitragen.</p> <p>ViiV begrüßt die Einbindung von externen Betroffenen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren regelhaft und transparent durchzuführen.</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:	

Literaturverzeichnis

- 1 IQWiG Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Doravirin im Anwendungsgebiet HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre vom 01.08.2022. IQWiG-Berichte – Nr. 1392. Online verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5733/2022-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Doravirin-D-819.pdf (Zugriff 10.08.2022).

5.3 Stellungnahme Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	17.08.2022
Stellungnahme zu	Doravirin – Pifeltro® (2022-05-01-D-819)
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 01.08.2022 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 Doravirin (Pifeltro®) im folgenden neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (European Medicines Agency (EMA), 2022a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des NNRTI Nevirapin (Viramune®) zur Behandlung von HIV-1-Infizierten, der in Europa seit 1998 zugelassen ist (European Medicines Agency (EMA), 2022b).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Doravirin.</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG konnte im Rahmen der Nutzenbewertung von Doravirin keinen medizinisch-fachlichen Berater einbeziehen.</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>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 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.</p>
<p>2. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	
<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 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>	Die verfahrenstechnischen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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]. European Medicines Agency (EMA). (2022a). Pifeltro® Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 16, 2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_de.pdf
- [2]. European Medicines Agency (EMA). (2022b). Viramune® - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 16, 2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viramune-epar-product-information_de.pdf
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2022). IQWiG-Berichte – Nr. 1392 Doravirin (HIV-Infektion bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved May 30, 2022, from <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/829/#nutzenbewertung>

5.4 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)

Datum	19.08.2022
Stellungnahme zu	Delstrigo® / Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre) Pifeltro® / Doravirin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: PD Dr. med. Markus Bickel / Dr. med. Michael Sabranski 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 ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit Januar 2019 ist mit Doravirin in Deutschland ein nicht-nukleosidischer HIV-1-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener zugelassen. Doravirin ist als einzelnes Präparat (Pifeltro®) oder in fixer Kombination mit den Substanzen Lamivudin (3TC) und Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) als Delstrigo® erhältlich. Aufgrund identischer Studienlage erfolgt die Stellungnahme für beide Wirkstoff (-kombinationen) zusammen:</p> <p>In den Phase-III-Zulassungsstudien DRIVE-FORWARD (1) bzw. DRIVE-AHEAD (2) konnte bei Erwachsenen eine Nicht-Unterlegenheit beim primären Endpunkt gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie gezeigt werden. Beide Präparate haben sich im klinischen Alltag der Erwachsenenmedizin als exzellent verträglich und hochwirksam bewährt und werden in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie für die Primärtherapie der HIV-Infektion empfohlen (3). Nachteilig ist das hohe Interaktionspotential mit moderaten bzw. starken CYP3A-Induktoren. Aufgrund fehlender Daten wird von einer Gabe während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit abgeraten.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitet von den nicht vergleichenden Daten der Studie IMPAACT 2014 zu Doravirin bei Kindern einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab und begründet dies mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer guten Verträglichkeit sowie dem Vorteil Fixkombination bei Delstrigo®. Das IQWiG hält das Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen auf Basis von Kohorte 2 der IMPAACT Studie abzuleiten, aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie korrekterweise für</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit HIV-Infektion keine direkt vergleichenden Daten von Doravirin gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die laufende einarmige, zulassungsbegründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie IMPACT 2014 vor.</p> <p>In Kohorte 1 erhielten 9 virologisch supprimierte Jugendliche Doravirin zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie. Es erfolgte eine Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bis Tag 14. In Kohorte 2 erhielten 43 vorbehandelte und 2 therapie-naive Jugendliche Doravirin in Fixkombination mit Lamivudin und Tenofoviridisoproxil einmal täglich über 96 Wochen. Dabei wurden als Endpunkte die unerwünschten Ereignisse zu Woche 24, 48 und 96 erhoben.</p> <p>Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie IMPAACT 2014 sowohl für therapie-naive Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, als auch für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht sachgerecht. Zusätzlich muss festgestellt werden, dass der Vorteil der Fixkombination durch die Größe der Delstrigo®-Tablette speziell im pädiatrischen Bereich nivelliert wird.</p> <p>Die dagnä ist dennoch der Überzeugung, dass Doravirin als Einzelsubstanz (Pifeltro®) bzw. als Fixkombination (Delstrigo®) zur Therapie der HIV-Infektion bei Kindern zur Verfügung stehen sollte. Wie in den zahlreichen Gutachten der letzten Jahre ersichtlich war, hat sich die HIV-Therapie erwachsener Patient:innen mit oder ohne vorherigen Therapieversagen bzw. mit oder ohne ausgeprägter Medikamentenresistenz soweit entwickelt, dass in klinischen Studien Unterschiede zwischen neueren Therapien fast nicht mehr messbar sind und ein Nutzen oft erst im klinischen Alltag für die Behandler:innen sichtbar wird. Auch bei Kindern gibt es individuelle Krankheitsverläufe bei denen Resistenzmutationen und Medikamentenunverträglichkeiten eine breite Auswahl antiretroviraler Therapieregime erforderlich machen. Somit erscheint die Erweiterung des Armamentariums antiretroviraler Wirkstoffe um die o. g. Präparate sinnvoll.</p>	<p>Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä)

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:	

Literaturverzeichnis

- (1) Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, Lai MT, Rodgers A, Lupinacci L, Kumar S, Sklar P, Hanna GJ, Hwang C, Martin EA; DRIVE-FORWARD trial group. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020 Jan;7(1):e16-e26.
- (2) Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, Kaplan R, Lupinacci L, Rodgers A, Xu X, Lin G, Kumar S, Sklar P, Nguyen BY, Hanna GJ, Hwang C, Martin EA; DRIVE-AHEAD Study Group. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 1;68(4):535-544.
- (3) Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 055-001

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.08.2022
Stellungnahme zu	Doravirin (Pifeltro)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

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 01. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Doravirin (Pifeltro) von MSD Sharp & Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Doravirin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) therapienaive Jugendliche mit mehreren ausgewiesenen Kombinationen als Vergleichstherapie und (B) therapieerfahrene Jugendliche. Das IQWiG sieht für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden seien. Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Doravirin wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AMVSG, die Besonderheiten bei der</p>	<p>Die allgemeinen Aussagen zur pädiatrischen Studiendurchführung werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	
<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>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>

Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens

Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens

Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.

Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.

Die Äußerung zum Verfahrensablauf werden zur Kenntnis genommen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2022 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 Doravirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Doravirin nicht abgestellt.

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



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

**hier: Wirkstoff Doravirin (D-819) +
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (D-818)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 5. September 2022
von 15:00 Uhr bis 15:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ball

Frau Hecker

Frau Walz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Bickel

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

Frau Veigl (nicht zugeschaltet)

Herr Zielke

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

Frau Dr. Mehlig

Frau Dr. Engelking

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir können pünktlich beginnen. Wir haben Montag und Anhörungstag.

Wir sind bei zwei Dossiers, zum einen Delstrigo und zum anderen Pifeltro, jeweils Anwendungsgebietserweiterung, HIV-Infektion von Jugendlichen von 12 bis unter 18 Jahren. Basis der Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres. Dazu haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme GmbH, ViiV Healthcare, Boehringer Ingelheim zu Dossier 819, zu Pifeltro, die dagnä sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert werden muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme sind Herr Dr. Ball, Frau Hecker und Frau Walz zugeschaltet, für die dagnä Herr Dr. Bickel, für ViiV Healthcare Herr Zielke – Frau Veigl ist nicht eingeloggt –, für Boehringer Frau Dr. Mehlig und Frau Dr. Engelking sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Wir sollten damit beginnen, dass wir dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung und die Anwendungsgebietsausweitung, einzugehen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte, Frau Hecker.

Frau Hecker (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Ich möchte Ihnen zunächst meinen Kollegen und meine Kollegin vorstellen. Frau Walz ist die zuständige Market-Access-Managerin. Herr Ball ist unser Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für die Indikation HIV zuständig ist. Mein Name ist Charlotte Hecker aus dem Bereich HTA. Ich war hauptverantwortlich für die Erstellung des Dossiers.

Gerne möchte ich kurz auf den derzeitigen Versorgungskontext in der HIV-Therapie eingehen. Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion stehen in Deutschland verschiedene Wirkstoffe und Kombinationen aus insgesamt fünf Substanzklassen zur Verfügung, die eine ganz individuelle Therapie der Patientinnen und Patienten ermöglichen. Vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie einer HIV-Infektion und der möglichen Entwicklung von Resistenzen gibt es immer noch einen hohen Bedarf, die Therapieoption ständig zu verbessern und zu erweitern. Bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen kann es im Vergleich zu Erwachsenen zu einem schnelleren Fortschreiten der Krankheit und zu einer beschleunigten Schädigung des sich entwickelnden Immunsystems kommen. Die Viruslast ist dabei vergleichsweise höher und die immunologische Reaktion auf die HIV-1-Infektion weniger wirksam als bei Erwachsenen. Daher ist für diese vulnerable Patientengruppe besonders wichtig, auf Basis von pädiatrischen Studien Zugang zu weiteren Therapieoptionen zu erhalten. Doravirin steht als Monosubstanz in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln und als Fixdosiskombination mit Lamivudin und Tenofoviridisoproxilfumarat zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer HIV-1-Infektion zur Verfügung und ist im deutschen Versorgungsalltag bereits eine langjährige, wichtige Therapieoption für Erwachsene.

Diesem Verfahren liegt die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg zugrunde. Sowohl die Zulassung als auch die Nutzenbewertung stützen sich auf Daten der offenen einarmigen Studie IMPAACT 2014. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Doravirin bei Jugendlichen zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen führt.

Gleichzeitig wurden die Verträglichkeit und das gute Sicherheitsprofil belegt. In den beiden Dossiers werden die Studienergebnisse mit einer Studiendauer von mindestens 48 Wochen präsentiert. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von Doravirin in einem Studiendesign, das die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend erfüllt. Aus Sicht von MSD ist ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gerechtfertigt, was wir im Folgenden gerne zusammenfassend begründen möchten.

Die Behandlung mit Doravirin, einem NNRTI der neuesten, zweiten Generation kann sowohl als Monosubstanz in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als auch als Fixdosiskombination erfolgen. Da von einer lebenslangen Einnahme der antiretroviralen Therapie ausgegangen werden muss, sind die Vermeidung von behandlungsbedingten Toxizitäten und somit die Erhöhung der Therapieadhärenz für jugendliche Patienten von besonderem Interesse. Genau diese Ansprüche kann Doravirin erfüllen. Das positive Sicherheitsprofil von Doravirin konnte bereits bei erwachsenen Patienten mit HIV gezeigt und nun in der pädiatrischen Patientenpopulation bestätigt werden. Doravirin als Monosubstanz ermöglicht dem Patienten und dem behandelnden Arzt eine individuell zugeschnittene freie Kombination mit anderen Wirkstoffen, um so ein bestverträgliches, patientenindividuelles Therapieschema zusammenzustellen. Auch die Fixdosiskombination mit nur einer Tablette pro Tag trägt maßgeblich zu einer höheren Therapieadhärenz der jungen Patienten und schließlich zu einem stabileren Behandlungserfolg bei. Außerdem führt Doravirin im Gegensatz zu einigen anderen antiretroviralen Therapien nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten eingenommen werden. Ferner kann Doravirin unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Der in der Studie IMPAACT 2014 in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht somit einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns aus Sicht von MSD nicht quantifiziert werden kann.

Insgesamt stellt Doravirin sowohl als Monosubstanz als auch als Fixdosiskombination eine hochwirksame und sehr gut verträgliche weitere Therapieoption für Jugendliche dar.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit. Nun freuen wir uns auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hecker, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn Dr. Bickel. Herr Bickel, Sie haben in Ihrer Stellungnahme unter anderem darauf hingewiesen, dass Sie eine sehr gute Verträglichkeit sowohl der Monosubstanz wie auch der Kombination sehen. Vor diesem Hintergrund würde mich interessieren, Bezug nehmend auf Ihre Stellungnahme, in der Sie auf die österreichische Leitlinie verweisen, wie Sie in der Versorgungspraxis den Stellenwert von Doravirin als Monosubstanz oder in der Fixkombination zur Behandlung der HIV-Infektion von Jugendlichen einschätzen. Sie haben auch ausgeführt, dass wir die Nichtunterlegenheit in der Studie sehen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass es angesichts der sehr guten Therapieregime schwer ist, noch Verbesserungen zu zeigen. Vor diesem Hintergrund ist es spannend, wie Sie das aus der Praxis konkret sehen. Herr Bickel, bitte.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Sehr gerne. – Vielen Dank, dass wir überhaupt Stellung dazu nehmen dürfen. Das machen wir sehr gerne. Wir haben zu Doravirin in der Erwachsenenmedizin an zwei Zulassungsstudien teilgenommen und haben recht viele Patienten eingeschlossen, weil die NNRTIs seit über 20 Jahren in der HIV-Medizin ein wichtiger Bestandteil sind. Was das Medikament attraktiv macht, ist, dass es trotz eines vorherigen Versagens bei früheren Substanzen aus dieser Substanzklasse eine fast vollständige Wirksamkeit hat, auch, dass es nur einmal am Tag genommen werden muss. Die Verträglichkeit ist prima. Wir selber hatten nur wenige Studienabbrecher in der Erwachsenenstudie. Die gibt es schon. Wir hatten einen mit einem beginnenden Leberversagen. So etwas gibt es natürlich. Aber das ist völlig

unproblematisch. Das gibt es bei allen anderen Medikamenten auch. Der hat gestoppt, danach ist es reversibel. Das ist alles kein Drama.

Die Verträglichkeit ist super. Es ist toll, dass die Monosubstanz verfügbar ist. Das gilt nicht für alle Medikamente. Das Biktarvy, das eine Kombination aus drei Medikamenten ist, gibt es nicht als Einzelsubstanzen, was ein echtes Problem ist; das ist eine Einschränkung in der therapeutischen Möglichkeit. Das Doravirin gibt es sowohl als Pifeltro, als Einzelsubstanz – Sie müssen sie natürlich mit mindestens zwei anderen Wirkstoffen kombinieren – oder als Delstrigo; das ist eine fixe Dosiskombination, wo Sie nur eine Pille geben müssen. Das ist für Jugendliche sehr attraktiv, weil es einfach ist.

Für uns ist das Medikament wichtig. Es ist sicher nicht das wichtigste HIV-Medikament; auch das muss man ganz klar sagen. In der Erwachsenenmedizin, wenn keine Schwangerschaft mehr erwartet wird, spielen die Integrasehemmer eine große Rolle. In der Erwachsenenmedizin dürfte das einen Anteil an den Therapien von 15 bis maximal 20 Prozent haben; es ist also kein unwichtiger Player. Ich habe in meiner Praxis nur zwei unter 18-Jährige, die das Medikament bekommen. Die sind im Prinzip wie Erwachsene zu sehen, die sind nach der Pubertät. Da gibt es keine größeren Probleme. Ich finde erwähnenswert – das hatten wir bei der Anhörung zu Dolutegravir bei den Kindern – therapienaive Kinder gibt es eigentlich nicht. Das Medikament ist ab 12 Jahre zugelassen. Die Kinder haben mindestens schon mehrere Jahre Behandlung, oder sie haben die Behandlung von der Mutter mitbekommen. Wir sehen jetzt HIV-infizierte Kinder aus der Ukraine, die auch schon eine lange Behandlung haben, und von unseren Migranten aus Afrika. Für die ist es besonders interessant, weil die Nevirapin – das ist der älteste NNRTI – erhalten haben. Wenn es da zu einem Therapieversagen gekommen ist, besteht eine Resistenz, was für Doravirin kein Problem wäre. Sie können es trotzdem einsetzen.

Für uns ist der Stellenwert hoch, das Medikament ist gut verträglich, einfach zu geben, frei kombinierbar. Es gibt Wechselwirkungen, die sind aber überschaubar. Damit können wir umgehen. Keine der Substanzen ist nebenwirkungsfrei. Das ist auch klar. Aber es ist kein wesentlicher Unterschied zu den anderen auffällig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bickel. – Ich schaue in die Runde: Patientenvertretung, Bänke, gibt es Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an Sie, Herr Dr. Bickel. Vielleicht könnten Sie etwas zur Bestimmung der zVT sagen, die der G-BA bei den therapienaiven Patienten vorgenommen hat – das konnten Sie der Nutzenbewertung entnehmen –, ob das der Versorgungspraxis entspricht. Das ist der deutsch-österreichischen Leitlinie entnommen.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Frau Bickel: Die zVT für die Therapienaiven, die der G-BA bestimmt hat. Bei den Therapieerfahrenen ist es so, dass es der Wechsel der Therapie ist. Mir geht es um die Therapienaiven. – Vielen Dank.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Die allermeisten Kinder sind therapieerfahren. In dem Dossier waren es lediglich zwei therapienaive Kinder. Da muss man die Frage stellen: Was heißt therapienaiv? Die Mütter sind in der Schwangerschaft meistens therapiert worden. Die Infektion bei der Geburt ist der häufigste Infektionsmodus bei den Adoleszenten und Jugendlichen. Richtig therapienaive Jugendliche gibt es gar nicht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapieerfahrenen gibt es nicht. Man stellt zusammen, was geht, und das funktioniert. Sie haben bei den Vergleichstherapien immer das Problem mit den Dosierungen der Medikamente, auch mit dem Handling, der Tablettenanzahl. Das alles spielt eine Rolle. Es sieht in den Leitlinien schön aus. Aber Sie müssen die Therapie dem Jugendlichen zuführen. Im Prinzip ist es okay.

Man braucht gar nicht lange herumzureden. Die Studie ist klein. Auch das hatten wir beim letzten Mal beim Dolutegravir besprochen. Es war eine Studie mit 400 Adoleszenten. So etwas wird es in Deutschland und in Europa nicht geben. Das ist die Realität. Wir reden von einer Handvoll Kinder. Um die müssen wir uns kümmern, und das so gut, wie es geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Frau Bickel, okay? Dann Herr Dr. Bartmann, KBV.

Herr Dr. Bartmann: Vielen Dank. – Herr Dr. Bickel, ich habe noch eine Frage zu diesem Themenkomplex. Die Frage nach der zVT ist sicher theoretisch, wie Sie dargestellt haben. Wie würden Sie es einschätzen, wenn als zVT auch Rilpivirin genannt worden wäre? Das ist in der deutsch-österreichischen Leitlinie nicht primär angegeben. Es ist ein NNRTI. Gehen Sie davon aus, dass die Patienten, die das Doravirin bekommen, aufgrund der Resistenzsituation für eine Therapie mit Rilpivirin per se nicht infrage kommen?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Das ist schwierig, möglicherweise schon, das hängt von der Resistenzanalyse ab. Schauen wir uns die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Kurz gefasst gibt es für mich keine wirklich gute Definition. Es hängt von der Vorgeschichte ab, es hängt von der Therapievorgeschichte ab, aber nicht nur, sondern auch, wie das Ansprechen auf die Therapie war. Es hängt davon ab, welche Therapie die Mutter in der Schwangerschaft bekommen hat. Gibt es überhaupt eine Resistenztestung? Der Vergleich Rilpivirin/Doravirin ist relativ einfach gemacht. Das Rilpivirin ist sehr gut verträglich, ganz klar. Ob es besser verträglich ist, weiß ich nicht. Die Unterschiede sind so marginal, die werden Sie nicht herausarbeiten können. Es hat den Nachteil, dass es mit der Mahlzeit genommen werden muss. Und es hat eine deutlich niedrigere Resistenzbarriere als das Doravirin. Ich schätze das Doravirin als potenter ein. Insbesondere wenn es zu einem Therapieversagen mit dem Rilpivirin kommt, wird in den allermeisten Fällen – nicht in allen – Doravirin noch wirksam sein. So wäre meine Einschätzung. Theoretisch können Sie selbstverständlich zum Beispiel einen therapienaiven Adoleszenten oder einen Jugendlichen ohne Resistenz, selbst wenn er eine Vorgeschichte hat, mit Rilpivirin behandeln. Das ist möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bickel. – Herr Bartmann, ist Ihre Frage beantwortet? Danke schön. Weitere Fragen? – Keine mehr. Herr Dr. Bickel hat sich gemeldet. Bitte sehr.

Herr Dr. Bickel (dagnä): Vorhin habe ich gesagt, dass wir einen Patienten bei Doravirin wegen Leberversagen aus der Studie herausgenommen haben. Ich muss mich korrigieren. Es war kein Leberversagen, es war ein Leberwertanstieg. Das habe ich falsch formuliert. Es ist ein großer Unterschied. Es tut mir sehr leid. Es war kein Leberversagen. Er hatte eine Leberwerterhöhung. Wir mussten ihn herausnehmen. Er wollte nicht aus der Studie heraus, aber wir mussten ihn herausnehmen. Es war jedoch kein Leberversagen. Ich habe mich vorhin falsch ausgedrückt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mich hat es gewundert, als Sie gesagt haben: Er hatte Leberversagen, dann haben wir ihn herausgenommen, und dann war es wieder okay. Ich habe gedacht: So einfach ist das?

Herr Dr. Bickel (dagnä): Der Hintergrund ist, dass ich in Vorbereitung überlegt habe: Was kann ich zu den anderen NNRTIs erzählen? Da ist vor allem das Nevirapin. Das Nevirapin von Boehringer Ingelheim, das eines der ersten wirksamen HIV-Medikamente überhaupt war, hatte das Problem, dass es Leberversagen machen konnte. Das haben wir damals auch gesehen. Aber das war in der Tat reversibel. – Es tut mir leid. Es war lediglich eine Leberwerterhöhung, Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann haben wir das im Protokoll richtiggestellt. – Nun erhält der pU, wenn er möchte, die Gelegenheit zu einem Schlusswort. Frau Hecker, bitte.

Frau Hecker (MSD): Wir bedanken uns für diese kurze, aber dennoch interessante Diskussion. Es ist erfreulich, dass die Bedeutung von verschiedenen Therapieoptionen im klinischen Alltag und der hohe Stellenwert der Sicherheit der Arzneimittel für Jugendliche in die Diskussion eingingen. Man kann, glaube ich, zu Recht sagen, dass Doravirin sowohl als Monosubstanz als auch in der Fixdosiskombination für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1-Infektion eine wichtige Therapieoption dargestellt, da sie – erstens – hochwirksam und – zweitens – sehr gut verträglich ist. Auch wenn es schwierig ist, Studien bei Kindern und Jugendlichen durchzuführen, die den Anforderungen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung genügen, da zum Glück in Deutschland nicht so viele Kinder erkranken, stehen wir als MSD zu unserer ethischen Verantwortung gegenüber diesen jungen Patienten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank, Herr Bickel, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben! Herzlichen Dank an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens! Wir werden bei unserer Entscheidungsfindung berücksichtigen, was hier besprochen wurde. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 15:21 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: 2022-B-050z Doravirin

Stand: April 2022

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

Doravirin

zur Behandlung der HIV-Infektion bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 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

Dolutegravir (nAWG) *(Beschluss vom 15.07.2021)*
 Cobicistat *(Beschluss vom 1. Oktober 2020)*
 Dolutegravir/Lamivudin *(Beschluss vom 06. Februar 2020)*
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (nAWG) *(Beschluss vom 5. Juli 2018)*
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) *(Beschluss vom 3. Mai 2018)*
 Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid *(Beschluss vom 16. März 2018)*
 Dolutegravir (nAWG) *(Beschluss vom 21. September 2017)*
 Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirafenamid *(Beschluss vom 5. Januar 2017)*
 Emtricitabin/Tenofovirafenamid *(Beschluss vom 3. November 2016)*
 Rilpivirin (nAWG) *(Beschluss vom 16. Juni 2016)*
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid *(Beschluss vom 16. Juni 2016)*
 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin *(Beschluss vom 19. März 2015)*
 Dolutegravir *(Beschluss vom 7. August 2014)*

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:	
Doravirin (DOR) J05AG06 Pifeltro®	(bereits zugelassen: Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.) <u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 24.02.2022:</u> “in combination with other antiretroviral medicinal products, for the treatment of adults, and adolescents aged 12 years and older weighing at least 35 kg infected with HIV 1 without past or present evidence of resistance to the NNRTI class”
NNRTI – 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: 04/2021]
Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	Videx ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. [Stand FI: 04/2016]
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: 02/2021]
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: 01/2021]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tenofovirdisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®	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: 01/2021]
Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®	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: 06/2020]
NNRTI – nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	
Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch	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]
Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch	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/mm ³ 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]
Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence®	Etravirin in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen Etravirin in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 04/2020]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®	Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Anwendung von EDURANT soll anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.[Stand FI: 12/2019]
PI – Proteaseinhibitoren	
Ritonavir (RTV) J05AE03 generisch	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: 07/2020]
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI Telzir Suspension: 03/2020]
Atazanavir (ATV) J05AE08 generisch	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 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: 08/2020]
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 07/2020]
Darunavir (DRV) J05AE10	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 Körper-

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	gewicht .PREZISTA zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) , die mindestens 40 kg wiegen). 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. [Stand FI Prezista Suspension: 09/2020]
Integrase-Inhibitoren	
Dolutegravir (DTG) J05AX12 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. [Stand FI: 01/2021]
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) 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. [Stand FI: 03/2021]
Andere antivirale Mittel	
Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®	Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten , die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Fuzeon darf bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen. [Stand FI: 10/2018]
Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®	Celsentri ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder 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: 09/2020]

Andere therapeutische Mittel

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cobicistat V03AX03 Tybost®	Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von: mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.) [Stand FI: 05/2020]
Kombinationen antiviraler Mittel	
Zidovudin/Lamivudin (ATZ/3TC) J05AR01 generisch	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2). Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir beträgt 1 Tablette zweimal täglich. 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. [Stand FI Combivir: 12/2020]
Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 generisch	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. [Stand FI Kivexa: 01/2021]
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 generisch	Truvada wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI Truvada: 04/2021]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®	Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 05/2021]
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10	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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Kaletra®	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 Kaletra Lösung: 07/2020]
Dolutgravir/Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren , die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI: 01/2021]
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy®	Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 05/2021]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya®	Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1(HIV-1) wie folgt angewendet: bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg; bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.) [Stand FI: 05/2021]
Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey®	Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 05/2021]
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alfenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) J05AR22 Symtuza®	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 01/2021]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dolutegravir/
Lamivudin
(DTG/3TC)
J05AR25
Dovato®

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und **Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren** mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI: 11/2020]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen [Stand April 2022]

Abteilung Fachberatung Medizin

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

**Vorgang: 2022-B-050z (Doravirin), 2022-B-051z (Doravirin/
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil)**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	26
Referenzen.....	29

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
AE	Adverse Events
ADE	Adverse drug events
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ARV	antiretroviral
ART	Antiretroviral Therapy
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AZT	zidovudine
COBI	Cobicistat
DRV/r	darunavir/ritonavir
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddC	zalcitabine
ddI	didanosine
DTG	dolutegravir
D4T	statvudine
EFZ	Efavirenz
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
HR	Hazard Ratio
INIs	Integrase-Inhibitoren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV/r	lopinavir/ritonavir
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MA	Meta-Analyse
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin

ÖAG	Österreichische AIDS Gesellschaft
OI	Opportunistic infections
OR	Odds Ratio
PI	Proteaseinhibitoren
RAL	Raltegravir
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
TAF	Tenofovir alafenamid hemifumarat
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarate
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudine
3TC	lamivudine

1 Indikation

Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Jugendlichen ≥ 12 bis < 18 Jahren (therapienaive und therapieerfahrene)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation HIV durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 06.11.2020 durchgeführt, die folgenden am 09.06.2021 und 03.02.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2568 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein CR identifiziert werden

3.2 Systematische Reviews

Szpak R et al., 2021 [2].

Safety of Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV/AIDS in Children: Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

This study aimed to assess the safety of ART in children.

Methodik

Population:

- Pediatric patients living with HIV/AIDS.

Intervention:

- Any ART, at any dose, by any route of administration or combination of medications used for HIV/AIDS

Komparator:

- Placebo or any ART, at any dose, by any route of administration or combination of drugs used for HIV/AIDS

Endpunkte:

- AEs or discontinuation due to AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed and Scopus (last updated May 2021)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale and Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 articles (RCTs) and 5500 individuals

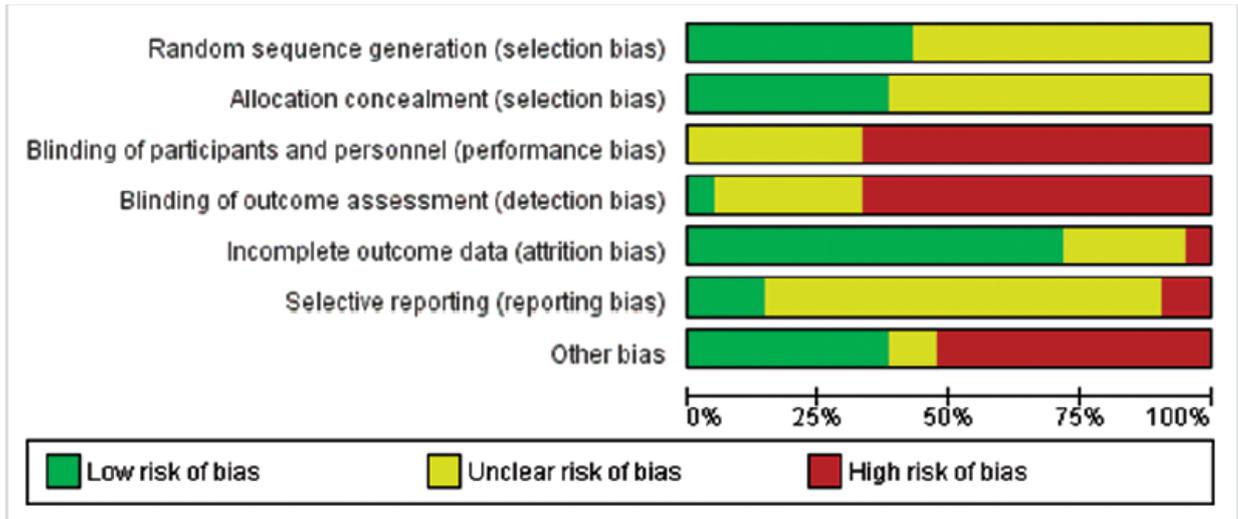
Charakteristika der Population:

- Age range: 3 month-18 years
- Interventions: NRTI: zidovudine (AZT), abacavir (ABC), zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), lamivudine (3TC), and stavudine (D4T); NNRTI: EEZ and NVP; and PI: LPV/r, ritonavir (RTV), and nelfinavir (NFV). In all control groups, placebo was associated with active therapy.

Qualität der Studien:

- The average Jadad score was 2.4 (ranging from 1 to 3)
- Risk of bias summary from included studies:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANANWORANICH, 2008	?	?	-	-	+	?	?
BAKCH, 1997	?	?	?	?	+	?	+
COOVADIA, 2015	+	+	-	-	+	?	+
DAHOUROU, 2017	+	+	-	-	+	+	+
ENGLUND, 1997	?	?	?	?	-	-	?
GIBB, 2013 (ARROW)	+	+	-	-	+	?	-
KLINE, 1998	?	?	?	?	+	?	-
MARCHISIO, 1997	+	?	-	-	?	?	-
MULENGA, 2010 (CHAPAS-1)	+	+	-	-	+	+	-
MULENGA, 2015 (CHAPAS-3)	+	+	-	-	+	-	+
NACHMAN, 2000	?	?	-	-	+	+	-
PALUMBO, 2010	?	?	?	?	+	?	-
PENPACT - 1, 2011	+	+	-	-	+	?	+
PENTA, 1998	?	?	?	+	?	?	-
PENTA, 2015	+	+	-	-	+	?	-
SPECTOR, 1997	?	?	-	-	?	?	+
STREHLAU, 2017	+	+	-	-	?	?	+
VIOLARI, 2008	?	?	-	-	+	?	-
VIOLARI, 2012	?	?	-	-	+	?	-
WIZNIA, 2000	?	?	?	?	+	?	-
YOGEV, 2002	?	?	?	?	?	?	+



Studienergebnisse:

- Direct meta-analyses (n=5) for sleep disorders, respiratory disorders, hypertransaminasemia, neutopenia, hospitalization and death comparison between 2 NRTIs + 1 NNRTI vs. 2 NRTIs +2 PI and for hepatobiliary disorders comparison NRTI + placebo vs. 2 NRTIs
 - No statistically significant differences
- Indirect meta-analysisi (n=11) for anemia, gastrointestinal disorders, liver disorders, severe AE, AE that led to changes in treatment, fever, and skin maifestations
 - No statistically significant differences between the different treatments

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although some AEs had been observed with the RCTs individually, when the meta-analyses were conducted, the differences were not significantly between the evaluated groups. But caution as there are few RCTs evaluating the safety of children using ART, and for some safety outcomes, it was not possible to perform MA.

Kommentare zum Review

- Drugs were grouped into therapeutic classes
- Im Text wird Vergleich bei direkter MA zu 2 NRTIs + 2 PIs beschrieben, in der Abbildung (Figure 1-6 Supplementary material) hingegen nur zu 1 PI.

3.3 Leitlinien

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

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 [4].

World Health Organization (WHO), 2018 [6].

World Health Organization (WHO), 2021 [3].

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 [5].

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

Adults and adolescent:

An updated systematic review conducted in 2018 assessed the efficacy and safety of DTG among people living with HIV starting first-line therapy (Web Annex B). The review included 70 trials involving 33 148 people randomized to 161 treatment arms. The analysis showed high- to moderate-quality evidence that a regimen with two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus DTG was generally more effective (with higher viral suppression and CD4 cell count recovery rates and lower risk of treatment discontinuation) than two NRTIs plus EFV 600 for ART-naive adults. DTG also had better

viral suppression efficacy than other integrase inhibitors. Regimens containing DTG and EFV 600 were comparable with respect to mortality, AIDS-defining illnesses and occurrence of serious adverse events.

DTG has other advantages compared with EFV 600 mg, including lower potential for drug interactions (9), a shorter median time to viral suppression (10) and a higher genetic barrier to developing drug resistance (11). [...]

Identifying the most suitable regimens for adolescents is critically important given the demonstrated risk of suboptimal adherence compared with adults in some settings, which places them at high risk for treatment failure and developing drug resistance. In this context, a high value has been placed on more acceptable, tolerable and forgiving regimens for adolescents (17). There is limited evidence on the effectiveness of DTG versus EFV among adolescents; the Guideline Development Group endorsed the validity of extrapolating efficacy data from trials involving adults when direct comparative efficacy evidence for adolescents is not available (18).

Neonates and children:

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-naïve 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.

Tabelle 1: Preferred and alternative first-line regimens

Populations			Preferred first line regimen	Alternative first line regimen(s)	Special situations
Adult men and adolescent boys			TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600mg	AZT + 3TC + EFV 600mg
Adult women and adolescent girls	Pregnant or breastfeeding ^a				
	Not of childbearing potential			TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400mg	TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b
	of child-bearing potential	Offered and using effective contraception			
Offered but not using effective contraception or without access to contraception or want to become pregnant ^g		Choose to use DTG after informed choice			
		Choose to use EFV after informed choice	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600mg	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400mg	AZT + 3TC + EFV 600mg
				TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r ^b	TDF + 3TC (or FTC) + RAL
Children			ABC + 3TC + DTG ^c	ABC + 3TC + LPV	ABC + 3TC + EFV ^e (or NVP)
				ABC + 3TC + RAL ^d	AZT + 3TC + EFV ^e (or NVP)
Neonates			AZT + 3TC + RAL	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ^f

a Based on programmatic practicality and uncertainty surrounding possible DTG effects after the neural tube closes at 28 days of gestation as noted by the originator and FDA, previous safe period after 8 weeks is now extended to after the first trimester. In practice, the majority of women will not yet know that they are pregnant during the first 8-12 weeks of pregnancy.

b If the national prevalence of pre-treatment resistance to EFV or NVP is 10% or higher or if no other alternatives are available.

c For age and weight groups with approved DTG dosing.

d RAL can be used as an alternative regimen if LPV/r solid formulations are not available.

e EFV should not be used for children younger than three years of age.

f If starting after 2 weeks of age.

g Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using or accessing effective contraception can receive DTG based regimens if they have been informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) (See tables on page 24-25). However, many vulnerable and at-risk adolescent girls and women may not be able to negotiate when they want to become pregnant and/or might not be aware they are pregnant.

World Health Organization (WHO), 2019 [4].

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. 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^b (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)
 - Infants and children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
2. Efavirenz at low dose (EFV 400 mg) in combination with an NRTI backbone is recommended as the alternative first-line regimen for adults and adolescents living with HIV initiating ART^c (*strong recommendation, moderate certainty evidence*)
3. 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*)

b See Box 2 on women and adolescent girls of childbearing potential using DTG.

c Except in settings with pretreatment HIV drug resistance to EFV/nevirapine (NVP) exceeding 10%.

Tabelle 2: Preferred and alternative first-line ART regimens

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; PI/r: protease inhibitor boosted with ritonavir; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

a Effective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

b EFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10% or higher. DTG-based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

c TAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

d For age and weight groups with approved DTG dosing.

e RAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

f For age and weight groups with approved TAF dosing.

g EFV should not be used for children younger than three years of age.

Second-line ART drug regimens

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

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

Adults and adolescents:

An updated systematic review conducted in 2018 assessed the efficacy and safety of DTG in combination with an optimized NRTI backbone among individuals with HIV for whom a NNRTI or PI-based first-line regimen is failing (Web Annex F). All studies investigating the use of DTG in second-line ART typically choose the best available NRTI backbone based on history or genotyping results.

The review included seven trials involving 3877 people randomized to 16 treatment arms. The analysis showed high- to moderate-quality evidence that two NRTIs + DTG is generally a more effective regimen, with higher viral suppression and lower risk of treatment discontinuation because of adverse events, compared with two NRTIs + LPV/r, as well as evidence that DTG has the strongest suppressive efficacy compared with other integrase inhibitors. No differences were found in terms of mortality, AIDS-defining illnesses and occurrence of serious adverse events.

As noted above, DTG has other advantages compared with other second-line options, including lower cost, better tolerability, less potential for drug–drug interactions, lower pill burden and availability in once-daily fixed-dose combinations (9,82).

Children:

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 for adults (including pregnant women and adolescent girls) and children

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen ^b	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents (including women and adolescent girls who are of childbearing potential or are pregnant) ^a	Two NRTIs + DTG ^b	Two NRTIs + (ATV/r or lopinavir/ritonavir (LPV/r))	Darunavir/ritonavir (DRV/r) ^{g,h} ± DTG ^{i,b} + 1–2 NRTIs (if possible, consider optimization using genotyping)
	Two NRTIs + EFV ^c	Two NRTIs + DTG ^b	
Children	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r ^d or LPV/r)	
	Two NRTIs + LPV/r	Two NRTIs + DTG ^e	
	Two NRTIs + NNRTI	Two NRTIs + DTG ^f	

a An optimized NRTI backbone should be used such as zidovudine (AZT) following TDF or abacavir (ABC) failure and vice versa.

b Women and adolescent girls of childbearing potential with consistent and effective contraception and who are fully informed of the benefits and risks can use DTG. Women beyond the first trimester of pregnancy are not at risk on NTD and DTG-based ART is a safe option for those starting ART or those switching to second-line. Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using contraception should be informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) before being offered DTG.

c If population-level pretreatment resistance to EFV or NVP is $\geq 10\%$, the choice of alternative options to EFV needs to be made weighing the drug availability and toxicity profile. Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using contraception should be informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) before being offered DTG.

d 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.

e 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 (Annex 3).

f 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.

g For PI-experienced people, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.

h Children younger than three years should not use DRV/r.

i DTG-based third-line ART following the use of integrase inhibitors must be administered with DTG twice daily.

World Health Organization (WHO), 2019 [4].

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

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents ^a	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
	AZT + 3TC + EFV (or NVP)	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	TDF ^b + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
Children and infants	ABC + 3TC + DTG ^e	AZT + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f)
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^e	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f or DRV/r ^g)

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; AZT: zidovudine; DRV/r: darunavir/ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

a Sequencing if PIs are used in first-line ART: ATV/r (or LPV/r or DRV/r depending on programmatic considerations) + TDF + 3TC (or FTC) and then AZT + 3TC + DTG in second-line ART.

b Effective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

c TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in special situations for adults and adolescents.

d RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen for adults and adolescents.

e 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 NRTI in children weighing at least 25 kg.

f 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.

g DRV should not be used for children younger than three years and should be combined with appropriate dosing of ritonavir.

Referenzen:

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.

9. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and druginteraction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharm*. 2013;52:981-94.

10. Rahangdale L, Cates J, Potter J, Badell ML, Seidman D, Miller ES et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:e1-7.

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.

12. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P et al. Dolutegravir in HIV-2-infected patients with resistant virus to first-line

17. Kim S-H, Gerver S, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV. *AIDS*. 2014;28:1945-56.

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, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013;8:e52562
82. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, Doherty M, Khoo SH, Pozniak AL. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? J Int AIDS Soc. 2016;19:20504.

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

Empfehlung: 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.

Hintergrund: 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 Monaten

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.

Kinder 6 bis 12 Jahre

Der bevorzugte INI ist DTG (höhere Resistenzbarriere, einmal tägliche Gabe). Zusätzlich ist ab 6 Jahre und mindestens 25 kg die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF zugelassen.

Jugendliche >12 Jahre

Als bevorzugtes NRTI-Regime wird TAF + FTC empfohlen (Angleichung zur Behandlung HIV-infizierter Erwachsener). Zu erwägen ist bei Jugendlichen ein „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime (s.o.).

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 4.2 Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen (modifiziert)

	Alter	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre	≥6 - <12 Jahre	≥12 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/NtRTIs	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC TAF ^d + FTC			
	3. Substanz	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL	ATV/r DRV/r DTG	ATV/r DRV/r DTG ^e EVG/COBI
Alternatives Regime	NRTIs	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	TDF + FTC
	3. Substanz			EFV LVP/r NVP	EFV LPV/r NVP RAL	EFV RAL RPV ^c

^a ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebensstage (reife Neugeborene); ^b wenn HLAB5701-Screening negativ; ^c RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; ^d TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; ^e bei Jugendlichen im gebärfähigen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden.
Abkürzungen: Abacavir: ABC; 3TC: Lamivudin; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DRV/r: COBI: Cobicistat; Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovir alafenamid; TDF: Tenofovir disoproxil fumarat; ZDV: Zidovudin.

Referenzen:

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, S.A., 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): p. 492-8.
30. Violari, A., et al., Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*, 2012. **366**(25): p. 2380-9.
31. Babiker, A., 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): p. 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., 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): p. e715-e722.
34. Nachman, S., 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): p. 413-22.
35. Viani, R.M., 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): p. 1207-13.
36. Wiznia, A., 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., et al., Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007. **21**(8): p. 947-55.
38. Bergshoeff, A., 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): p. 239-46.

39. Arribas, J.R., 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): p. 74-8.
40. Gallant, J.E., et al., Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006. **354**(3): p. 251-60.
41. Sax, P.E., et al., Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 2009. **361**(23): p. 2230-40.
42. McComsey, G.A., 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): p. 1791-801.
43. Natukunda, E., 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): p. 27-34.
44. Cid-Silva, P., 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. Saez-Llorens, X., 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): p. 216-24.
46. Kiser, J.J., et al., Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1489-96.
47. Rutstein, R.M., 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): p. 162-7.
48. Blanche, S., et al., Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS*, 2009. **23**(15): p. 2005-13.
49. Hunt, G.M., et al., HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1461-9.
50. Lockman, S., et al., Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 135-47.
51. Palumbo, P., et al., Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*, 2010. **363**(16): p. 1510-20.
52. Jao, J., 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): p. 175-183.
53. Briz, V., et al., 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): p. 273-7.
54. Nachman, S., 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): p. e76-83.
55. Clarke, D.F., 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., J. Makhema, and R.L. Shapiro, Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*, 2018. **379**(10): p. 979-981.
57. Gaur, A.H., 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): p. e561-e568.
58. Luzuriaga, K., 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): p. 1343-9.
59. Luzuriaga, K., et al., Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*, 1996. **174**(4): p. 713-21.
60. Verweel, G., et al., Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS*, 2003. **17**(11): p. 1639-47.
61. Anabwani, G., et al., Nevirapine extended-release formulation tablets in HIV-1-infected children--long-term follow-up. *Clin Infect Dis*, 2015. **61**(3): p. 476-9.
62. Giaquinto, 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): p. e173-9.
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**: p. 11-18.
64. Teglas, J.P., et al., Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*, 2001. **15**(2): p. 241-3.

65. Turkova, A., 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): p. e0196239

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2022) am 02.02.2022

#	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 Feb 2017 to Feb 2022

Systematic Reviews in PubMed am 02.02.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	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

#	Suchfrage
	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 ("2017/02/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 02.02.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	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 ("2017/02/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])

#	Suchfrage
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.03.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG).** 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: 03.02.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
2. **Szpak R, Lombardi NF, Dias FA, Borba HHL, Pontarolo R, Wiens A.** Safety of Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV/AIDS in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS Rev* 2021;23(4):196-203.
3. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2021. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1357089/retrieve>.
4. **World Health Organization (WHO).** Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2019. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-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: interim guidance [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>.
6. **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: 03.02.2022]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf>.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.02>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-050z/051z**

Kontaktdaten

Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS – Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft, DGf Pädiatrische Infektiologie (federführend)

Indikation gemäß Positive Opinion

“in combination with other antiretroviral medicinal products, for the treatment of adults, and **adolescents aged 12 years and older weighing at least 35 kg** infected with HIV 1 without past or present evidence of resistance to the NNRTI class”

Alterskategorie 0 bis < 2 Jahre

In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wird bezüglich der empfohlenen Initialtherapie differenziert zwischen dem Neugeborenenalter (0 bis 28 Tage), dem Säuglingsalter >28 Tage bis < 1 Jahr und Kleinkindern ≥ 1 Jahr bis < 3 Jahre (siehe Tabelle Seite 24). Für Neugeborene wird die Kombination aus Zidovudin und Lamivudin plus Nevirapin jeweils als orale Lösung oder als Alternative zu Nevirapin Raltegravir (Granulat zur Herstellung einer Suspension) empfohlen und in der klinischen Praxis auch regelmäßig verordnet. Als Alternative zu Lamivudin wird auch Emtricitabin (orale Lösung) verwendet. Lopinavir/r kann ab 14 Tagen eingesetzt werden, wird aufgrund des schlechten Geschmacks der oralen Lösung und der häufigen gastrointestinalen Unverträglichkeit eher zurückhaltend eingesetzt.

Für Säuglinge (> 28 Tage bis < 1 Jahr) und Kleinkinder bis 2 Jahre gilt ähnliche Empfehlung bzgl. der Wahl des Initialregimes, wobei inzwischen auch Dolutegravir in kindgerechter Formulierung (5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension) zur Verfügung steht, die beim Verfassen der Leitlinie noch nicht vorlag. Dolutegravir stellt eine Alternative zu Raltegravir dar mit dem Vorteil der 1 x täglichen Gabe, sodass dieser Wirkstoff in der Versorgung dieser Altersgruppe von zunehmender Bedeutung ist. Zidovudin wird aufgrund des Risikos von Langzeittoxizitäten in dem Alter in der Regel ersetzt durch Abacavir (Zulassung ab 3 Monaten), wenn HLA B5701 negativ ist.

≥ 2 bis < 6 Jahre

Es gelten für die Initialtherapie gleiche Empfehlungen bzgl. des Initialregimes wie für die jüngeren Kinder, wobei Raltegravir oder Dolutegravir in Kombination mit 2 der o.g. Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) bevorzugt werden. Zusätzlich wird auch Tenofoviridisoproxil empfohlen, dies kombiniert mit Lamivudin oder Emtricitabin. Tenofoviridisoproxil als Granulat, das für Kinder ab 2 Jahren zugelassen ist, wird aber aufgrund der nicht-kinderfreundlichen Konsistenz der zu verabreichenden Substanz schlecht von Kindern akzeptiert und daher kaum verwendet. Die Protease-Inhibitoren (PI) Atazanavir und Darunavir jeweils mit niedrig dosiertem Ritonavir werden in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien für Kinder ab 3 Jahren empfohlen. Aufgrund des schlechten Geschmacks der zusätzlich zu verabreichenden Ritonavir Lösung, die in dem Alter verwendet wird und der häufig auftretenden gastrointestinalen Unverträglichkeiten der PIs, werden diese Wirkstoffe eher zurückhaltend verordnet.

Kontaktdaten

Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS – Sektion der Deutschen AIDS-Gesellschaft, DGf Pädiatrische Infektiologie (federführend)

Indikation gemäß Positive Opinion

“in combination with other antiretroviral medicinal products, for the treatment of adults, and **adolescents aged 12 years and older weighing at least 35 kg** infected with HIV 1 without past or present evidence of resistance to the NNRTI class”

≥ 6 bis < 12 Jahre

Bevorzugt wird Dolutegravir (hohe Resistenzbarriere, 1 x tägliche Gabe) in Kombination mit 2 NRTIs, hier bevorzugt Abacavir und Lamivudin (wenn möglich als Kombinationstablette) oder Abacavir und Emtricitabin.

Tenofoviridisoproxil in Tablettenformulierung ist ab 6 Jahren zugelassen und spielt in der klinischen Versorgung eine Rolle, wenn Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin aufgrund von Unverträglichkeiten oder Resistenzen nicht infrage kommen. Aufgrund des Risikos der Nephrotoxizität und dem Einfluss auf den Knochenmetabolismus wird der Wirkstoff in der Praxis bei jungen Kindern eher zurückhaltend verordnet. Mit zunehmendem Alter und sobald die Möglichkeit besteht (Mindestgewicht für die Medikation wird erreicht, Zulassung liegt vor), wird zur Therapievereinfachung eine Therapie mit einer Fix-Dosiskombination angestrebt, die sich positiv auf die Adhärenz auswirken kann. Ab dem Alter von 6 Jahren und bei einem Körpergewicht von mindestens 25 kg steht die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid zur Verfügung, die in der Versorgung auch Anwendung findet.

≥ 12 bis < 18 Jahre

Als bevorzugtes NRTI-Regime wird die in dem Alter zugelassene Kombination Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid empfohlen. Es erfolgt mit zunehmendem Alter eine Angleichung an die Therapieempfehlungen der Erwachsenen. Bei Jugendlichen ist laut Leitlinie ein „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime zu erwägen, in der klinischen Praxis spielen diese in der medizinischen Versorgung von Jugendlichen eine große Rolle.