



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):

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid

Vom 20. April 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	5
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
B.	Bewertungsverfahren.....	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	43
4.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	43
4.2	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH	47

D.	Anlagen	52
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	52
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53

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

Die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) wurde am 1. Januar 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 3. Oktober 2022 hat die Gilead Sciences GmbH die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Oktober 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 zur Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid mit dem neuen Anwendungsgebiet (Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, welche schriftlich Stellungnahmen eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid nicht abgestellt. Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, zu folgender Bewertung gelangt:

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

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Genvoya) gemäß Fachinformation

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. April 2023):

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir

- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

- 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen (unter Berücksichtigung der ggf. zugelassenen Alterseinschränkungen):

Proteaseinhibitoren (PI): Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir, Ritonavir, Tipranavir, Darunavir (in Kombination mit Ritonavir ab 3 Jahren)

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

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

Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Raltegravir

Andere antivirale Mittel: Maraviroc (Entry-Inhibitor)

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

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Wirkstoffen nach § 35a SGB V zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis < 6 Jahren für den Wirkstoff Dolutegravir vom 15. Juli 2021, geändert mit Beschluss vom 18. März 2022 und 6. Oktober 2022, gefasst.

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 Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der systematischen Literaturrecherche wurde

eine Leitlinie der World Health Organization von 2018² sowie deren Aktualisierung von 2019³ und die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 2019⁴ identifiziert.

Trotz methodischer Einschränkungen, hat die S2k-Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert. Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit HIV-1 bildet ausschließlich die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie die Resistenzsituation im deutschen Versorgungskontext ab. Zudem stimmen die Empfehlungen der Fachgesellschaften für die einzelnen Alterskategorien mit denen der S2K-Leitlinie überein. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden deshalb die Empfehlungen der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie herangezogen.

Die S2K-Leitlinie empfiehlt als Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren ein ART Regime welches als Sockeltherapie aus zwei NRTI sowie einer dritten Komponente zusammengesetzt ist, die entweder aus der Wirkstoffklasse der PI, NNRTI oder INI stammt. Sofern keine primären Resistenzen oder es sich um einen Träger des HLA-B*5701-Gens handelt, wird als erste Wahl eine Kombination der NRTI Abacavir und Lamivudin empfohlen, da diese hinsichtlich der antiretroviralen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen den anderen NRTI überlegen sind. Darüber hinaus wird alternativ auch eine Kombination von Abacavir mit Emtricitabin empfohlen. Als dritter Teil der Kombinationstherapie sind mehrere Wirkstoffklassen und Wirkstoffe zugelassen.

Die Wirkstoffe Raltegravir, Nevirapin sowie mit Ritonavir geboostertem Lopinavir, Atazanavir und Darunavir werden von der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie empfohlen. Der Wirkstoff Dolutegravir wird von der deutsch-österreichischen S2k Leitlinie ab einem Alter von 6 Jahren empfohlen. In der deutschen Versorgungspraxis wird Dolutegravir bereits ab einem Alter von 2 Jahren eingesetzt.

In der Gesamtschau ist daher eine Kombinationstherapie von Abacavir und Lamivudin oder Abacavir und Emtricitabin jeweils mit Dolutegravir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Lopinavir/Ritonavir oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir für therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sind, als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine

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.

Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind, ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit der behandelten Person abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

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

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt bewertet:

Für therapie-naive und therapie-erfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl für therapie-naive als auch für therapie-erfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren keine direkt vergleichenden Daten von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, zulassungsbegründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie GS-US-292-0106 vor.

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 GS-US-292-0106 sowohl für therapie-naive als auch für therapie-erfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4. Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya®).

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bewertet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

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

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, zulassungs begründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie GS-US-292-0106 vor.

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

Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen 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.

Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, zulassungs begründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie GS-US-292-0106 vor.

Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid 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

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

Datenbank SurvStat@RKI2.05 beträgt 21 Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren, die im Jahr 2022 mit HIV infiziert waren. Darüber hinaus tätigt der pharmazeutische Unternehmer Annahmen zur vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Kindern sowie zur vorliegenden Resistenzsituation. Aufgrund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind 87,8 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage vor allem bezüglich zusätzlich übermittelter Meldungen an das RKI im Vergleich zu dem herangezogenen Datenstand und der fehlenden Berücksichtigung von Sterbefällen, der fehlenden Einschränkung auf das Körpergewicht sowie aufgrund Unsicherheiten in der Berechnung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit vorliegenden Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind.

Somit resultiert eine Anzahl von ca. 3 therapienaiven und ca. 13 therapieerfahrenen mit HIV-1-infizierten Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren für die GKV-Zielpopulation.

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 Genvoya (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2023).

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

⁵ Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum 08.08.2022 [online]. URL: <https://survstat.rki.de/>

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt.⁶ Bei Wirkstoffen, welche in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, werden für die Kostenberechnung Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 14 kg (für Patienten im Alter von 2 bis unter 3 Jahren) bzw. ca. 21 kg (für Patienten im Alter von 5 bis unter 6 Jahren) zugrunde gelegt. Die durchschnittliche Körpergröße (2 bis < 6 Jahre) beträgt 0,93 – 1,15 m. Daher ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 0,59 – 0,82 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren</u>				
Sockeltherapie				
Abacavir	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
3. Kombinationspartner zur oben genannten Sockeltherapie				
Atazanavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Ritonavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Darunavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
+ Ritonavir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Lopinavir/Ritonavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Raltegravir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
b) <u>therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren</u>				
Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir				
Abacavir	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Lopinavir/Ritonavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir				
Abacavir	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Atazanavir	kontinuierlich,	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
+ Ritonavir	1 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient in bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	90 mg/ 90 mg/ 120 mg/ 6 mg	90 mg/ 90 mg/ 120 mg/ 6 mg	1 x 90 mg/ 90 mg/ 120 mg/ 6 mg	365	365 x 90 mg/ 90 mg/ 120 mg/ 6 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren					
Sockeltherapie					
Abacavir LSE (20 mg/ml)	<u>16 mg/kg:</u> 224 – 336 mg oder <u>8 mg/kg:</u> 112 – 168 mg	224 – 336 mg	1 x 240 mg = 1 x 12,0 ml – 1 x 340 mg = 1 x 17,0 ml oder 2 x 120 mg = 2 x 6,0 ml – 2 x 180 mg = 2 x 9,0 ml	365	365 x 12,0 ml – 17,0 ml oder 730 x 6,0 ml – 9,0 ml
Emtricitabin LSE (10 mg/ml)	<u>6 mg/kg</u> 84 – 126 mg	84 – 126 mg	1 x 90 mg = 1 x 9 ml – 1 x 130 mg = 1 x 13,0 ml	365	365 x 9,0 ml – 13,0 ml
Lamivudin LSE (10 mg/ml)	<u>10 mg/kg:</u> 140 – 210 mg	140 – 210 mg	1 x 140 mg = 1 x 14 ml – 1 x 210 mg =	365	365 x 14,0 ml – 21 ml

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient in bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	oder <u>5 mg/kg:</u> 70 – 105 mg		1 x 21 ml oder 2 x 70 mg = 2 x 7 ml – 2 x 110 mg = 2 x 11,0 ml		oder 730 x 7,0 ml – 11,0 ml
3. Kombinationspartner zur oben genannten Sockeltherapie					
Atazanavir PSE (50 mg) + Ritonavir PSE (100 mg)	<u>< 15 kg:</u> 200 mg <u>≥ 15 kg:</u> 250 mg + 80 mg	200 mg 250 mg + 80 mg	4 x 50 mg 5 x 50 mg + 1 x 100 mg	365 365	1460 x 50 mg – 1825 x 50 mg + 365 x 100 mg
Darunavir SUS (100 mg/ml) + Ritonavir PSE (100 mg)	<u>≥ 15 kg</u> 600 mg + 80 mg	600 mg + 80 mg	1 x 600 mg + 1 x 100 mg	365 365	365 x 600 mg + 365 x 100 mg
Dolutegravir TSE (5 mg)	<u>14 bis < 20 kg:</u> 25 mg <u>≥ 20 kg:</u> 30 mg	25 mg - 30 mg	5 x 5 mg - 6 x 5 mg	365	1825 x 5 mg - 2190 x 5 mg
Lopinavir/ Ritonavir LSE (80/20) mg/ml	<u>KOF 0,50 –</u> <u>0,80 m²</u> 115/28,8 mg – 184/46 mg	230/57,6 mg =2,8 ml – 368/92 mg = 4,6 ml	2 x 115/28,8 mg = 2 x 1,4 ml – 2 x 184/46 mg = 2 x 2,3 ml	365	730 x 1,4 ml – 730 x 2,3 ml
Nevirapin SUS (10 mg/ml)	<u>12,5 kg –</u> <u>23,21 kg</u> 100 mg – 150 mg	200 mg – 300 mg	2 x 100 mg – 2 x 150 mg	365	730 x 100 mg – 730 x 150 mg
Raltegravir GSE (10 mg/ml) KTA (25 mg) o. (100 mg)	<u>14 - < 20 kg</u> 100 mg <u>≥ 20 kg</u> 150 mg	200 mg – 300 mg	2 x 100 mg – 2 x 100 mg + 4 x 25 mg	365	730 x 100 mg – 730 x 100 mg + 1460 x 25 mg
b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient in bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir					
Abacavir LSE (20 mg/ml)	<u>16 mg/kg:</u> 224 mg oder <u>8 mg/kg:</u> 112 mg	224 mg	1 x 240 mg = 1 x 12,0 ml oder 2 x 120 mg = 2 x 6,0 ml	365	365 x 12,0 ml oder 730 x 6,0 ml
Lamivudin LSE (10 mg/ml)	<u>10 mg/kg:</u> 140 mg oder <u>5 mg/kg:</u> 70 mg	140 - mg	1 x 140 mg = 1 x 14 ml oder 2 x 70 mg = 2 x 7 ml	365	365 x 14,0 ml oder 730 x 7,0 ml
Lopinavir/ Ritonavir LSE (80/20) mg/ml	<u>KOF 0,50 m²</u> 115/28,8 mg	230/57,6 mg =2,8 ml	2 x 115/28,8 mg = 2 x 1,4 ml	365	730 x 1,4 ml
Abacavir + Lamivudin + Atazanvir + Ritonavir					
Abacavir LSE (20 mg/ml)	<u>16 mg/kg:</u> 336 mg oder <u>8 mg/kg:</u> 168 mg	336 mg	1 x 340 mg = 1 x 17,0 ml oder 2 x 180 mg = 2 x 9,0 ml	365	365 x 17,0 ml oder 730 x 9,0 ml
Lamivudin LSE (10 mg/ml)	<u>10 mg/kg:</u> 210 mg oder <u>5 mg/kg:</u> 105 mg	210 mg	1 x 210 mg = 1 x 21 ml oder 2 x 110 mg = 2 x 11,0 ml	365	365 x 21 ml oder 730 x 11,0 ml
Atazanvir PSE (50 mg) + Ritonavir PSE (100 mg)	<u>≥ 15 kg:</u> 250 mg + 80 mg	250 mg + 80 mg	5 x 50 mg + 1 x 100 mg	365	1825 x 50 mg + 365 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 90 mg/ 90 mg/ 120 mg/ 6 mg	90 FTA	2 714,32 €	2,00 €	260,10 €	2 452,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren</u>					
Abacavir 20 mg/ml	240 ml LSE	126,09 €	2,00 €	14,53 €	109,56 €
Atazanavir 50 mg	30 PSE	163,91 €	2,00 €	14,49 €	147,42 €
Darunavir 100 mg/ml	200 ml SUS	774,59 €	2,00 €	72,45 €	700,14 €
Dolutegravir 5 mg	60 TSE	145,37 €	2,00 €	5,30 €	138,07 €
Emtricitabin 10 mg/ml	170 ml LSE	92,69 €	2,00 €	7,73 €	82,96 €
Lamivudin 10 mg/ml	240 ml LSE	64,26 €	2,00 €	6,70 €	55,56 €
Lopinavir/Ritonavir 80/20 mg/ml	5 x 60 ml LSE	827,97 €	2,00 €	103,36 €	722,61 €
Nevirapin 10 mg/ml	240 ml SUS	116,18 €	2,00 €	9,96 €	104,22 €
Raltegravir 100 mg	60 GSE	229,75 €	2,00 €	20,74 €	207,01 €
Raltegravir 100 mg	60 KTA	229,75 €	2,00 €	20,74 €	207,01 €
Raltegravir 25 mg	60 KTA	65,90 €	2,00 €	5,18 €	58,72 €
Ritonavir 100 mg	30 PSE	64,97 €	2,00 €	6,80 €	56,17 €
<u>b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren</u>					
Abacavir 20 mg/ml	240 ml LSE	126,09 €	2,00 €	14,53 €	109,56 €
Atazanavir 50 mg	30 PSE	163,91 €	2,00 €	14,49 €	147,42 €
Lamivudin 10 mg/ml	240 ml LSE	64,26 €	2,00 €	6,70 €	55,56 €
Lopinavir/Ritonavir 80/20 mg/ml	5 x 60 ml LSE	827,97 €	2,00 €	103,36 €	722,61 €
Ritonavir 100 mg	30 PSE	64,97 €	2,00 €	6,80 €	56,17 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; LSE = Lösung zum Einnehmen; KTA = Kautabletten; KOF = Körperoberfläche; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUS = Suspension					

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023

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.

2.5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfabrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 28. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Oktober 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, welche schriftlich Stellungnahmen eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.

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 wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. April 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. März 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. März 2023 05. April 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	20. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	----------------	--

Berlin, den 20. April 2023

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)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 2 bis < 6 Jahre)

Vom 20. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 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 19. Januar 2023 (BAnz AT 05.04.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gemäß dem Beschluss vom 5. Juli 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Beschluss vom: 20. April 2023

In Kraft getreten am: 20. April 2023

BAnz AT 26.05.2023 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Oktober 2022):

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. April 2023):

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gegenüber Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen 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		

¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-116) sofern nicht anders indiziert.

↓: 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 Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen 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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) therapie-naive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

ca. 3 Patientinnen und Patienten

- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

ca. 13 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 Genvoya (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirafenamid	9 945,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abacavir + Emtricitabin + Atazanavir/Ritonavir	11 460,39 € - 14 966,22 €
Abacavir + Emtricitabin + Darunavir/Ritonavir	11 952,48 € - 13 664,70 €
Abacavir + Emtricitabin + Dolutegravir	7 802,18 € - 10 354,32 €
Abacavir + Emtricitabin + Lopinavir/Ritonavir	6 064,24 € - 9 358,97 €
Abacavir + Emtricitabin + Nevirapin	6 772,58 € - 10 069,80 €
Abacavir + Emtricitabin + Raltegravir	6 121,17 € - 9 262,24 €
Abacavir + Lamivudin + Atazanavir/Ritonavir	11 438,43 € - 15 022,34 €
Abacavir + Lamivudin + Darunavir/Ritonavir	11 930,52 € - 13 720,82 €
Abacavir + Lamivudin + Dolutegravir	7 780,22 € - 10 410,44 €
Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir	6 042,28 € - 9 415,09 €
Abacavir + Lamivudin + Nevirapin	6 750,61 € - 10 125,92 €
Abacavir + Lamivudin + Raltegravir	6 099,21 € - 9 318,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. April 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	9 945,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	6 042,28 € - 15 022,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg eingesetzt werden können:

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

² 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 (Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir) zu einer kostenintensiven Therapie (Abacavir + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir) angegeben.

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. April 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
(neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 2 bis < 6 Jahre)**

Vom 20. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 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 19. Januar 2023 (BAnz AT 05.04.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gemäß dem Beschluss vom 5. Juli 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. Oktober 2022):

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. April 2023):

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir oder
- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

- a) therapie-naive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen 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 Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) therapie-erfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen 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 Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) therapie-naive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

ca. 3 Patientinnen und Patienten

- b) therapie-erfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

ca. 13 Patientinnen und Patienten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-116), sofern nicht anders indiziert.



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 Genvoya (Wirkstoffkombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Dezember 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	9 945,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Abacavir + Emtricitabin + Atazanavir/Ritonavir	11 460,39 € – 14 966,22 €
Abacavir + Emtricitabin + Darunavir/Ritonavir	11 952,48 € – 13 664,70 €
Abacavir + Emtricitabin + Dolutegravir	7 802,18 € – 10 354,32 €
Abacavir + Emtricitabin + Lopinavir/Ritonavir	6 064,24 € – 9 358,97 €
Abacavir + Emtricitabin + Nevirapin	6 772,58 € – 10 069,80 €
Abacavir + Emtricitabin + Raltegravir	6 121,17 € – 9 262,24 €
Abacavir + Lamivudin + Atazanavir/Ritonavir	11 438,43 € – 15 022,34 €
Abacavir + Lamivudin + Darunavir/Ritonavir	11 930,52 € – 13 720,82 €
Abacavir + Lamivudin + Dolutegravir	7 780,22 € – 10 410,44 €
Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir	6 042,28 € – 9 415,09 €
Abacavir + Lamivudin + Nevirapin	6 750,61 € – 10 125,92 €
Abacavir + Lamivudin + Raltegravir	6 099,21 € – 9 318,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	9 945,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	6 042,28 € – 15 022,34 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² 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 (Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir) zu einer kostenintensiven Therapie (Abacavir + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir) angegeben.



5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg eingesetzt werden können:

- a) therapie-naive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) therapie-erfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. April 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 20. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Oktober 2022 ein Dossier zur Wirkstoffstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2023 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 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 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Neues Anwendung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 2 bis < 6 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
- **Handelsname:** Genvoya
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-11-01-D-884)

Modul 1

(PDF 384,05 kB)

Modul 2

(PDF 309,95 kB)

Modul 3A

(PDF 1,33 MB)

Modul 4A

(PDF 2,97 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,03 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya):

Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/897/>

01.02.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Neues Anwendung pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) therapie-naive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid:

- Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit
 - Dolutegravir oder
 - Lopinavir/Ritonavir oder
 - Raltegravir oder
 - Nevirapin oder
 - Atazanavir/Ritonavir oder
 - Darunavir/Ritonavir

b) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid:

- 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: Mai 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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 535,48 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.03.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 27.02.2023 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 22.02.2023 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 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - 2022-11-01-D-884*). 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 06.03.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 27.02.2023 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 April 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Neues Anwendung)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.01.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.01.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da die angemeldeten Stellungnehmer auf Ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	16.02.2023
ViiV Healthcare GmbH	15.02.2023

4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

4.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	16. Februar 2023
Stellungnahme zu	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassung von Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI)/Emtricitabin (FTC)/Tenofoviralfenamid (TAF) zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre und ≥ 35 kg) erfolgte am 19. November 2015 und die erste Zulassungserweiterung für die Population der Kinder (≥ 6 Jahre und ≥ 25 kg) am 8. Dezember 2017. Mit der zweiten Zulassungserweiterung am 3. Oktober 2022 umfasst das Anwendungsgebiet von EVG/COBI/FTC/TAF nun auch die Teilpopulation der Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg, die im Rahmen der Nutzenbewertung im Dossier dargestellt wurde.</p> <p>Die Erweiterung der Zulassung erfolgte auf Basis der einarmigen, offenen Studie GS-US-292-0106, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von EVG/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der Kinder von 2 bis < 6 Jahren zeigt, das zu einer Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur geführt hat. Aufgrund der bislang geringen Anzahl zugelassener Arzneimittel für Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg, respektive nur wenigen Neuzulassungen in den letzten Jahren für diese spezielle Population, ist der therapeutische Bedarf hier besonders hoch. EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, die sich neben der guten Wirksamkeit durch eine sehr gute Verträglichkeit auszeichnet.</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid wie folgt bewertet:</p> <p>Für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren keine direkt vergleichenden Daten von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Ergänzend legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, zulassungsbegründende und in zwei Kohorten durchgeführte Studie GS-US-292-0106 vor.</p> <p>Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie wurde im Dossier aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der hochrelevanten Teilpopulation präsentiert, da jedoch keine nutzenbewertungsrelevanten Daten für das relevante Anwendungsgebiet vorliegen, wurde sie nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Der Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wird vollumfänglich gefolgt.</p> <p>Entsprechend verzichtet Gilead auf die Stellungnahme zu allgemeinen oder spezifischen Punkten.</p>	<p>Insgesamt kann auf der Grundlage der Studie GS-US-292-0106 sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen bekanntermaßen keine Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachgewiesen worden sind, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

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

Nicht zutreffend

4.2 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	15.02.2023
Stellungnahme zu	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid Genvoya
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.02.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya), die für die Behandlung von mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infizierten Kindern ab ≥ 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg, zugelassen ist.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt ViiV Healthcare gemäß Kap. 5 § 19 VerfO des G-BA Stellung zu allgemeinen Aspekten dieser Nutzenbewertung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare 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>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Genvoya) wurde keine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen (1). Laut IQWiG konnte kein externer Sachverständiger, welcher die notwendige Voraussetzung erfüllt, identifiziert werden. Aus Sicht von ViiV gibt es zahlreiche geeignete externe Sachverständige, die ihre Expertise und Erfahrung mit bestehenden und neuen antiretroviralen Therapien gewinnbringend in das Bewertungsverfahren einbringen können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>ViiV Healthcare befürwortet die Einbindung von externen Sachverständigen ebenso wie die von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen für zukünftige Bewertungsverfahren.</p>	<p>Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2023.</p> <p>Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, welche schriftlich Stellungnahmen eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.</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> <p>Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. April 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare 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)
		Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid (Genvoya) im Anwendungsgebiet HIV-1 Infektion, Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und ≥ 14 kg Körpergewicht vom 01.02.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1503. Online verfügbar: [A22-116 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(g-ba.de\)](#) (Zugriff 02.02.2023).

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da die angemeldeten Stellungnehmer auf Ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.

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-105-z

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

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

Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ab 2 bis < 6 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

Dolutegravir (nAWG) (*Beschluss vom 15.07.2021*)

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:	
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (EVG/COBI/FTC/ TAF) J05AR18 Genvoya®	(bereits zugelassen: Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) wie folgt angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • 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.) <u>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> “Genvoya® wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) wie folgt angewendet: Bei Kindern ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 14 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.”
NRTI – nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	
Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern , die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen. [Stand FI Retrovir Lösung: 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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]
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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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]

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]
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 generisch	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht . 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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	
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]
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]
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 14 Tagen und älter angezeigt. Bei bereits mit Protease-Hemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Kaletra Lösung: 07/2020]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-105z

(Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid(E VG/COBI/FTC/TAF))

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Mai 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 der HIV-1 Infektion bei Kindern (therapienaive und therapieerfahrene) im Alter von 2 bis < 6 Jahre.

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

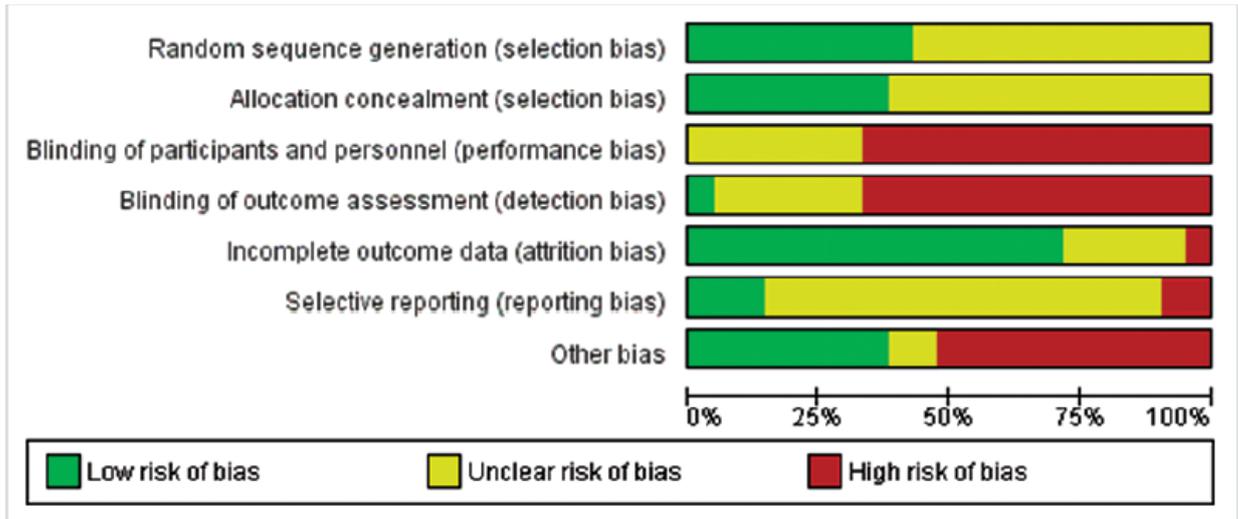
Charakteristika der Population:

- 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 TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r ^b	AZT + 3TC + EFV 600mg TDF + 3TC (or FTC) + RAL
Children			ABC + 3TC + DTG ^c	ABC + 3TC + LPV ABC + 3TC + RAL ^d	ABC + 3TC + EFV ^e (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^e (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
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. Violarì, 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-105z**

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Personen im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 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.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz?
Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Folgende Wirkstoffe werden für einzelne Alterskategorien empfohlen bzw. im Versorgungskontext eingesetzt:

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 \geq 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.

\geq 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

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Personen im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 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.

kombiniert mit Lamivudin oder Emtricitabin. Tenofovirdisoproxil 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.

≥ 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.

Tenofovirdisoproxil 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.