

Tragende Gründe

zum 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) und Anlage XIIa – Kombinationen mit neuen
Wirkstoffen nach § 35 a SGB V

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (neues Anwendungsgebiet:
HIV-Infektion, ≥ 14 kg bis < 12 Jahre)

Vom 17. August 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin eingesetzt werden können	22
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	23

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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) wurde am 1. Oktober 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. Februar 2023 hat Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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. Februar 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin mit dem neuen Anwendungsgebiet HIV-Infektion, ≥ 14 kg bis < 12 Jahre eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) gemäß Fachinformation

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg.

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen.

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.08.2023):

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 12 Jahre.

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 6 Jahre

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin:

Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit

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

oder Dolutegravir + Abacavir + Emtricitabin

b) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin:

Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Atazanavir + Ritonavir oder
- Darunavir + Ritonavir

oder Dolutegravir + Abacavir + Emtricitabin

c) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin:

- 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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 12 Jahre grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen (unter Berücksichtigung der ggf. zugelassenen Alterseinschränkungen):

Proteaseinhibitoren (PI): Lopinavir (ab 2 Wochen), Atazanavir (ab 3 Monaten), Ritonavir (ab 2 Jahren), Tipranavir (ab 2 Jahren), Darunavir (in Kombination mit Ritonavir ab 3 Jahren), Fosamprenavir (ab 6 Jahren)

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

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Nevirapin, Efavirenz (ab 3 Monaten), Etravirin (ab 2 Jahren)

Integrase-Inhibitoren (INI): Raltegravir (ab 4 Wochen), Dolutegravir (ab 4 Wochen), Elvitegravir (ab 2 Jahren), Bictegravir (ab 2 Jahren)

Andere antivirale Mittel: Maraviroc (Entry-Inhibitor; ab 2 Jahren), Enfuvirtid (Entry-Inhibitor; ab 6 Jahren)

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

zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder:

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Beschluss vom 15.06.2023)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (nAWG) (Beschluss vom 20. April 2022)

Dolutegravir (Beschluss vom 15. Juli 2021, geändert mit Beschluss vom 18. März 2022 und 6. Oktober 2022)

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

Dolutegravir (nAWG) (Beschluss vom 21. September 2017)

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 mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 12 Jahre stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden die Leitlinie der World Health Organization von 2018² sowie deren Aktualisierung von 2019³ und die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 2019⁴ identifiziert.

Trotz methodischer Einschränkungen, hat die S2k-Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert. Für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 12 Jahre 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.

Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 6 Jahre

Die S2K-Leitlinie empfiehlt als Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit HIV-1 Infektion mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 6 Jahre 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 vorliegen 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 geboostertes Lopinavir, Atazanavir und Darunavir werden von der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie empfohlen. Der Wirkstoff Dolutegravir wird von der deutsch-österreichischen S2k

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.

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 Raltegravir oder Nevirapin oder Lopinavir/Ritonavir oder Atazanavir + Ritonavir oder Darunavir + Ritonavir sowie die Kombinationstherapie mit Dolutegravir und Abacavir und Emtricitabin für therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 6 Jahre als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen.

Therapienaive Kinder ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren

Die S2K-Leitlinie empfiehlt als Initialtherapie bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit HIV-1 Infektion im Alter von 6 bis < 12 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 vorliegen 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 mit Ritonavir geboosterten Proteininhibitoren Atazanavir oder Darunavir und der Integraseinhibitor Dolutegravir werden in der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie als dritter Kombinationspartner empfohlen.

In der Gesamtschau ist daher eine Kombinationstherapie von Abacavir und Lamivudin oder Abacavir und Emtricitabin jeweils mit den mit Ritonavir geboosterten Proteininhibitoren Atazanavir oder Darunavir sowie die Kombinationstherapie mit Dolutegravir und Abacavir und Emtricitabin für therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg im Alter von 6 bis < 12 Jahren als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen.

Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre 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 therapienaiven, als auch bei therapieerfahrenen Kindern mit HIV-1-Infektion ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, zu beachten.

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

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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wie folgt bewertet:

Für Kinder mit HIV-1 ≥ 14 kg bis < 12 Jahre ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre keine direkt vergleichenden Daten von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre 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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq).

Triumeq wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 12 Jahre angewendet.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wurde vom G-BA Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir + Ritonavir oder

Darunavir + Ritonavir sowie die Kombinationstherapie mit Dolutegravir und Abacavir und Emtricitabin bestimmt.

Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann für therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

b) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wurde vom G-BA Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir + Ritonavir oder Darunavir + Ritonavir sowie die Kombinationstherapie mit Dolutegravir und Abacavir und Emtricitabin bestimmt.

Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann für therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

c) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 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.

Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Insgesamt kann für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

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

Kinder mit HIV-1 ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.

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 105 Kinder ≥ 2 bis < 12 Jahre, die im Jahr 2022 mit HIV-1 infiziert waren. Der pharmazeutische Unternehmer geht von einem Anteil von 7,2 %⁶ für Trägerinnen und Träger des HLA-B*5701-Allels in Deutschland aus. Daraus ergeben sich 97 Patientinnen und Patienten, die nicht das HLA-B*5701-Allel tragen. Aufgrund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind 87,8 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert. Daraus resultieren insgesamt 86 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pharmazeutische Unternehmer macht jedoch keine Angaben zu therapie-naiven Kindern ≥ 14 kg bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre sowie therapie-erfahrenen Kindern ≥ 14 kg bis < 12 Jahre.

Zuletzt wurde die Anzahl von Kindern mit HIV-1 aus der hier zu betrachtenden Altersgruppe im Verfahren zu Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Beschluss vom 15.06.2023) quantifiziert. Für die Berechnung wurde die identische Datenquelle als Ausgangsbasis herangezogen (Datenbank SurvStat@RKI2.0⁵). Unter der Annahme, dass ausschließlich die im aktuellsten Jahr diagnostizierten Fälle keine Vorbehandlung aufweisen, resultieren unter Berücksichtigung der Berechnungsgrundlage aus dem Verfahren zu Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid für therapie-naive Kinder folgende Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation für die jeweiligen Alterskategorien: ≥ 14 kg bis < 6 Jahre ca. 4 Patientinnen und Patienten, ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren ca. 15 Patientinnen und Patienten. Für therapie-erfahrene Kinder in der GKV-Zielpopulation ≥ 14 kg bis < 12 Jahre ergeben sich ca. 67 Patientinnen und Patienten.

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 Triumeq (Wirkstoff: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Mai 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

⁵ Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum 08.11.2022 [online]. URL: <https://survstat.rki.de/>

⁶ Orkin C, Wang J, Bergin C et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. Pharmacogenet Genomics 2010; 20 (05): 307-314.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 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 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. Bei Wirkstoffen, welche in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, werden für die Kostenberechnung Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 14,1 kg (für Kinder im Alter von 2 bis unter 3 Jahren) bzw. 20,8 kg (für Kinder 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 – 0,81 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren.

Für die Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren ergeben sich aus der amtlichen Repräsentativstatistik für die Kostenberechnung ein durchschnittliches Körpergewicht von 23,6 kg (für Kinder im Alter von 6 bis unter 7 Jahren) bzw. 42,1 kg (für Kinder im Alter von 11 bis unter 12 Jahren).

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht bzw. Körperoberfläche und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von 2 bis < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Filmtablette bzw. Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung bzw. Suspension) abgebildet.

Falls mehrere Behandlungsmodi in der Fachinformation angegeben waren, wurde zur besseren Nachvollziehbarkeit „einmal täglich“ berechnet.

Behandlungsdauer:a) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir + Ritonavir oder Darunavir + Ritonavir jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie (Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin)				
Sockeltherapie (2 x NRTI: Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin)				
Abacavir	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
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
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
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

b) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg von 6 bis < 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atazanavir + Ritonavir oder Darunavir + Ritonavir jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie (Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin)				
Sockeltherapie (2 x NRTI: Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin)				
Abacavir	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich oder 2x täglich	365	1	365
Abacavir / Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
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

c) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der patientenindividuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Abacavir/Lamivudin + Nevirapin) zu einer kostenintensiven Therapie (Abacavir + Emtricitabin + Maraviroc) angegeben.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe				
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 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.

a) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	25 300 150 mg – 30 360 180 mg	25 300 150 mg – 30 360 180 mg	5 – 6 x 5 60 30 mg	365	1825 – 2190 x 5 60 30 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Socketherapie (2 x NRTI: Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin)					
Abacavir LSE (20 mg/ml)	<u>16 mg/kg:</u> 225,6 – 332,8 mg	225,6 – 332,8 mg	1 x 240 mg = 1 x 12,0 ml – 1 x 340 mg = 1 x 17,0 ml	365	365 x 12,0 ml – 17,0 ml
Abacavir FTA (300 mg)	<u>< 25 kg:</u> 300 – 450 mg	300 – 450 mg	1 – 1,5 x 300 mg	365	365 – 547,5 x 300 mg
Emtricitabin LSE (10 mg/ml)	<u>6 mg/kg</u> 84,6 – 124,8 mg	84,6 – 124,8 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> 141- 208 mg	141 – 208 mg	1 x 140 mg = 1 x 14 ml – 1 x 210 mg = 1 x 21 ml	365	365 x 14,0 ml – 21 ml
Lamivudin FTA (150 mg)	<u>14-20 kg</u> 150 mg <u>20-25 kg</u> 225 mg	150 – 225 mg	1 x 150 mg – 1,5 x 150 mg	365	365 x 150 mg – 547,5 x 150 mg
Kombinationspartner zur oben genannten Socketherapie					
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 FTA (600 mg) + Ritonavir	<u>≥ 15 kg</u> 600 mg + 100 mg	600 mg + 100 mg	1 x 600 mg + 1 x 100 mg	365 365	365 x 600 mg + 365 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
FTA (100 mg)					
Darunavir SUS (100 mg/ml) + Ritonavir PSE (100 mg)	≥ 15 kg 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
Lopinavir/Ritonavir LSE (80/20 mg/ml)	$\frac{KOF \ 0,50 - 0,80 \ m^2}{115/28,8 \ mg}$ - 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
Lopinavir/Ritonavir FTA (100/25 mg/ml)	$\frac{KOF \ 0,50 \ bis \ 0,9}{200/50mg}$	400/100 mg	4 x 100/25 mg	365	1460 x 100/25 mg
Nevirapin SUS (10 mg/ml)	$\frac{12,5 \ kg - 23,21 \ kg}{100 \ mg}$ - 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)	$\frac{14 - < 20 \ kg}{100 \ mg}$	200 mg -	2 x 100 mg -	365	730 x 100 mg -
KTA (100 mg)	$\frac{\geq 20 \ kg}{150 \ mg}$	300 mg	3 x 100 mg		1095 x 100 mg
Dolutegravir TSE (5 mg)	$\frac{14 \ bis \ < 20 \ kg:}{25 \ mg}$ $\frac{\geq 20 \ kg:}{30 \ mg}$	25 mg - 30 mg	5 x 5 mg - 6 x 5 mg	365	1825 x 5 mg - 2190 x 5 mg

b) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren

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					
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	30 360 180 mg	30 360 180 mg	6 x 5 60 30 mg	365	2190 x

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behan- dlungs- tage/ Patient in bzw. Patient /Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
					5 60 30 mg
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	50 600 300 mg	50 600 300 mg	1 x 50 600 300 mg	365	365 x 50 600 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sockettherapie (2 x NRTI: Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin)					
Abacavir FTA (300 mg)	< 25 kg: 450 mg > 25 kg: 600 mg	450 mg – 600 mg	1,5 x 300 mg – 2 x 300 mg	365	547,5 x 300 mg – 730 x 300 mg
Emtricitabin LSE (10 mg/ml)	<u>24 – 33 kg</u> <u>6 mg/kg</u> 144 - 198 mg	150 mg – 200 mg	1 x 150 mg = 1 x 15 ml – 1 x 200 mg = 1 x 20,0 ml	365	365 x 15,0 ml – 365 x 20,0 ml
Emtricitabin HKP (200 mg)	<u>≥ 33 kg</u> 200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
Lamivudin FTA (150 mg; 300 mg)	< 25 kg 225 mg > 25 kg 300 mg	225 mg – 300 mg	1,5 x 150 mg – 2 x 150 mg oder 1x 300 mg	365	547,5 x 150 mg – 365 x 300 mg
Abacavir/Lamivudin FTA (600 mg/300 mg)	<u>≥ 25 kg</u> 600 mg/ 300 mg	600 mg/ 300 mg	1 x 600 mg/ 300 mg	365	365 x 600 mg/ 300 mg
3. Kombinationspartner zur oben genannten Sockettherapie					
Atazanavir HKP (200 mg; 300 mg)	< 35 kg: 200 mg > 35 kg	200 mg –	1 x 200 mg –	365	365 x 200 mg –
+ Ritonavir FTA (100 mg)	300 mg + 100 mg	300 mg + 100 mg	1 x 300 mg + 1 x 100 mg	365	365 x 300 mg + 365 x 100 mg
Darunavir FTA (600 mg, 800 mg)	< 30 kg 600 mg > 40 kg 800 mg	600 mg – 800 mg	1 x 600 mg – 1 x 800 mg	365	365 x 600 mg – 365 x 800 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient in bzw. Patient /Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
FTA (100 mg)	+ 100 mg	+ 100 mg	+ 1 x 100 mg	365	+ 365 x 100 mg
Dolutegravir FTA (50 mg)	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg

c) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	30 360 180 mg	30 360 180 mg	6 x 5 60 30 mg	365	2190 x 5 60 30 mg
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	50 600 300 mg	50 600 300 mg	1 x 50 600 300 mg	365	365 x 50 600 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe					
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Abacavir/Lamivudin	600/ 300 mg	600/ 300 mg	1 x 600/300 mg	365	365 x 600/300 mg
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365,0	730 x 300 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

a) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin 5 60 30 mg	90 TSE	504,37 €	2,00 €	19,50 €	482,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abacavir 20 mg/ml	240 ml LSE	126,09 €	2,00 €	14,53 €	109,56 €
Abacavir 300 mg	60 FTA	485,84 €	2,00 €	60,06 €	423,78 €
Atazanavir 50 mg	30 PSE	174,44 €	2,00 €	15,49 €	156,95 €
Darunavir 100 mg/ml	200 ml SUS	827,26 €	2,00 €	77,45 €	747,81 €
Darunavir 600 mg ⁷	180 FTA	1 595,93 €	2,00 €	125,51 €	1 468,42 €
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	85,68 €	2,00 €	9,42€	74,26 €
Lamivudin 150 mg ⁷	80 FTA	319,52 €	2,00 €	24,38 €	293,14 €
Lopinavir/Ritonavir 80/20 mg/ml	5 x 60 ml LSE	884,31 €	2,00 €	110,48 €	771,83 €
Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg	60 FTA	248,76 €	2,00 €	30,05 €	216,71 €
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 €
Ritonavir 100 mg	30 PSE	68,66 €	2,00 €	7,26 €	59,40 €
Ritonavir 100 mg	90 FTA	108,58 €	2,00 €	4,62 €	101,96 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; LSE = Lösung zum Einnehmen; KTA = Kautabletten; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUS = Suspension; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

⁷Festbetrag

b) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 5 60 30 mg	90 TSE	504,37 €	2,00 €	19,50 €	482,87 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50 600 300 mg	90 TSE	2 925,76 €	2,00 €	117,00 €	2 806,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abacavir 300 mg	60 FTA	485,84 €	2,00 €	60,06 €	423,78 €
Abacavir/Lamivudin 600/300 mg ⁸	90 FTA	200,19 €	2,00 €	14,94 €	183,25 €
Atazanavir 200 mg	60 HKP	506,02 €	2,00 €	23,48 €	480,54 €
Atazanavir 300 mg	90 HKP	1 124,42 €	2,00 €	52,83 €	1 069,59 €
Darunavir 600 mg ⁸	180 FTA	1 595,93 €	2,00 €	125,51 €	1 468,42 €
Darunavir 800 mg ⁸	90 FTA	1 020,02 €	2,00 €	79,79 €	938,23 €
Dolutegravir 50 mg	90 FTA	2 135,18 €	2,00 €	84,75 €	2 048,43 €
Emtricitabin 10 mg/ml	170 ml LSE	92,69 €	2,00 €	7,73 €	82,96 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,71 €	2,00 €	27,66 €	273,05 €
Lamivudin 150 mg ⁸	80 FTA	319,52 €	2,00 €	24,38 €	293,14 €
Lamivudin 300 mg ⁸	80 FTA	587,91 €	2,00 €	45,61 €	540,30 €
Ritonavir 100 mg	90 FTA	108,58 €	2,00 €	4,62 €	101,96 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; LSE = Lösung zum Einnehmen; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

c) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 5 60 30 mg	90 TSE	504,37 €	2,00 €	19,50 €	482,87 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50 600 300 mg	90 TSE	2 925,76 €	2,00 €	117,00 €	2 806,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁹					
Abacavir 300 mg	60 FTA	485,84 €	2,00 €	60,06 €	423,78 €
Abacavir/Lamivudin 600/300 mg ⁸	90 FTA	200,19 €	2,00 €	14,94 €	183,25 €
Nevirapin 200 mg	120 TAB	240,19 €	2,00 €	10,86 €	227,33 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,71 €	2,00 €	27,66 €	273,05 €
Maraviroc 300 mg	60 FTA	1 073,30 €	2,00 €	100,80 €	970,50 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TSE = Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Steuer: 1. August 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.

⁹Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Abacavir/Lamivudin) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin) angegeben.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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.

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel auf Grundlage einer offenen Kombination eingesetzt werden kann. Diese ergibt daraus, dass zum einen in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel keine Angaben zu Kombinationstherapien vorliegen und zum anderen in dieser Fachinformation keine Angaben enthalten sind, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel regelhaft entgegenstehen.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Recherchezwecken dienenden Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen.

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. Verfahrensablauf

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

Am 28. Februar 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juli 2023 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. August 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. August 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Juli 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Juli 2023 1. August 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. August 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII und die Änderung der Anlage XIIa AM-RL

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken