



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):

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Vom 17. August 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	24
5.	Beschluss	26
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren.....	43
1.	Bewertungsgrundlagen	43
2.	Bewertungsentscheidung	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
2.2	Nutzenbewertung	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	44
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	52
5.1	Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH	52
5.2	Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH.....	75
5.3	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH	82

5.4	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	96
5.5	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	105
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	111
5.7	Stellungnahme Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft ((DAIG)	120
D.	Anlagen	128
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	128
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	137

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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) wurde am 1. Oktober 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) 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 vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dolutegravir/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-

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

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 ≥ 14 kg bis < 6 Jahre

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/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 15.06.2023)

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (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/Tenofoviralfenamid (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.

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.

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 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 Meldedefälle 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 therapienaiven Kindern ≥ 14 kg bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre sowie therapieerfahrenen 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/Tenofoviralfenamid (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/Tenofoviralfenamid für therapienaive 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 therapieerfahrene 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 ≥ 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 FTA (100 mg)	<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
Darunavir SUS (100 mg/ml)	<u>≥ 15 kg</u> 600 mg +	600 mg +	1 x 600 mg +	365	365 x 600 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Ritonavir PSE (100 mg)	80 mg	80 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Lopinavir/Ritonavir LSE (80/20 mg/ml)	$\frac{KOF \cdot 0,50}{0,80 \text{ m}^2}$ 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)	$\frac{KOF \cdot 0,50}{0,9}$ 200/50mg	400/100 mg	4 x 100/25 mg	365	1460 x 100/25 mg
Nevirapin SUS (10 mg/ml)	$\frac{12,5 \text{ kg} - 23,21 \text{ kg}}{100 \text{ mg}}$ – 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)	$\frac{14 - < 20 \text{ kg}}{100 \text{ mg}}$	200 mg	2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
KTA (100 mg)	$\frac{\geq 20 \text{ kg}}{150 \text{ mg}}$	– 300 mg	– 3 x 100 mg		– 1095 x 100 mg
Dolutegravir TSE (5 mg)	$\frac{14 \text{ bis } < 20 \text{ kg}}{25 \text{ mg}}$ $\frac{\geq 20 \text{ kg}}{30 \text{ mg}}$	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 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					
Sockeltherapie (2 x NRTI: Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin)					
Abacavir FTA (300 mg)	$\frac{< 25 \text{ kg}}{300 \text{ mg}}$	450 mg	1,5 x 300 mg	365	547,5 x 300 mg

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
	450 mg <u>> 25 kg:</u> 600 mg	– 600 mg	– 2 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)	<u>< 25 kg</u> 225 mg <u>> 25 kg</u> 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 Sockeltherapie					
Atazanavir HKP (200 mg; 300 mg)	<u>< 35 kg:</u> 200 mg <u>> 35 kg</u>	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)	<u>< 30 kg</u> 600 mg <u>> 40 kg</u> 800 mg + 100 mg	600 mg – 800 mg + 100 mg	1 x 600 mg – 1 x 800 mg + 1 x 100 mg	365 365	365 x 600 mg – 365 x 800 mg + 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 \geq 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 \geq 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-Taxe: 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

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.

berücksichtigen.

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



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

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

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 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 17. August 2023 (BAnz AT 19.09.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gemäß dem Beschluss vom 19. März 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Beschluss vom: 17. August 2023

In Kraft getreten am: 17. August 2023

BAnz AT 29.09.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Februar 2023):

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. August 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Atazanavir + Ritonavir oder
- Darunavir + Ritonavir

oder Dolutegravir + Abacavir + Emtricitabin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

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

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

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

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

ca. 4 Patientinnen und Patienten

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

ca. 15 Patientinnen und Patienten

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

ca. 67 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 Triumeq (Wirkstoffkombination: 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	9 791,53 € - 11 749,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sockeltherapie	
Abacavir	1 999,47 € - 2 832,58 €
Emtricitabin	1 603,08 € - 2 315,56 €
Lamivudin	1 337,45 € - 2 006,18 €
Abacavir + Emtricitabin	3 602,55 € - 5 148,14 €
Abacavir + Lamivudin	3 336,92 € - 4 838,76 €
Kombinationspartner	
Atazanavir	7 638,23 € - 9 547,79 €
Ritonavir	413,50 € - 722,70 €
Darunavir	2 977,63 € ¹⁰
Lopinavir/Ritonavir	2 629,37 € - 4 319,68 €
Nevirapin	3 170,03 € - 4 755,04 €
Raltegravir	2 518,62 € - 3 777,93 €
Dolutegravir	4 199,63 € - 5 039,56 €
Gesamt	
Abacavir + Emtricitabin + Atazanavir + Ritonavir	11 963,48 € - 15 418,63 €
Abacavir + Emtricitabin + Darunavir + Ritonavir	8 539,28 €
Abacavir + Emtricitabin + Lopinavir/Ritonavir	6 231,92 € - 9 467,82 €

¹⁰ Darunavir ist laut Fachinformation zugelassen für Kinder ab 15 kg. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die Kombinationen mit Darunavir stellen die Dosierung für Kinder ab 15 kg dar.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Abacavir + Emtricitabin + Nevirapin	6 772,58 € - 9 903,18 €
Abacavir + Emtricitabin + Raltegravir	6 121,17 € - 8 926,08 €
Abacavir + Emtricitabin + Dolutegravir	7 802,18 € - 10 187,70 €
Abacavir + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir	11 697,85 € - 15 109,25 €
Abacavir + Lamivudin + Darunavir + Ritonavir	8 229,89 €
Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir	5 966,29 € - 9 158,43 €
Abacavir + Lamivudin + Nevirapin	6 506,95 € - 9 593,80 €
Abacavir + Lamivudin + Raltegravir	5 855,54 € - 8 616,69 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11 382,97 € - 11 749,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sockeltherapie	
Abacavir	3 866,99 € - 5 155,99 €
Emtricitabin	2 671,80 € - 3 322,11 €
Lamivudin	2 006,18 € - 2 465,12 €
Abacavir/ Lamivudin	743,18 € ²
Abacavir + Emtricitabin	6 538,79 € - 8 478,10 €
Abacavir + Lamivudin	743,18 € ¹¹ - 5 873,17 €
Kombinationspartner	
Atazanavir	2 923,29 € - 4 337,78 €
Ritonavir	413,50 €
Darunavir	2 977,63 € - 3 805,04 €
Dolutegravir	8 307,52 €

¹¹ Fixkombination Abacavir/Lamivudin nicht zugelassen für Kinder <25 kg

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	
Abacavir + Emtricitabin + Atazanavir + Ritonavir	9 875,58 € - 13 229,93 €
Abacavir + Emtricitabin + Darunavir + Ritonavir	9 929,93 € - 12 696,65 €
Abacavir + Emtricitabin + Dolutegravir	14 846,31 € - 16 785,62 €
Abacavir + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir	5 494,47 € - 9 209,96 €
Abacavir + Lamivudin + Darunavir + Ritonavir	4 961,73 € - 9 264,30 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	9 791,53 € - 11 749,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ¹²	2 126,10 € - 20 285,85 €
Untere Spanne	
Abacavir/Lamivudin	743,18 €
Nevirapin	1 382,92 €
Abacavir/Lamivudin + Nevirapin	2 126,10 €
Obere Spanne	
Abacavir	5 155,99 €
Emtricitabin	3 322,11 €
Maraviroc	11 807,75 €
Abacavir + Emtricitabin + Maraviroc	20 285,85 €

¹² 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 + Nevirapin) zu einer kostenintensiven Therapie (Abacavir + Emtricitabin + Maraviroc) angegeben.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Dolutegravir (Tivicay)

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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Dolutegravir (Tivicay)

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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Dolutegravir (Tivicay)

II. In die Anlage Xlla der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

17.08.2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses

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.

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dolutegravir (Tivicay)

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dolutegravir (Tivicay)

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dolutegravir (Tivicay)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 17. August 2023“

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 17. August 2023

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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 29. September 2023
BAnz AT 29.09.2023 B4
Seite 1 von 6

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)
und Anlage XIIa – Kombinationen mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
(neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, ≥ 14 kg bis < 12 Jahre)

Vom 17. August 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. August 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 17. August 2023 (BAnz AT 19.09.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gemäß dem Beschluss vom 19. März 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Februar 2023):

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. August 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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



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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit

– Atazanavir + Ritonavir oder

– Darunavir + Ritonavir

oder Dolutegravir + Abacavir + Emtricitabin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

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

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



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

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) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre
ca. 4 Patientinnen und Patienten
- b) therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren
ca. 15 Patientinnen und Patienten
- c) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre
ca. 67 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 Triumeq (Wirkstoffkombination: 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 erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	9 791,53 € – 11 749,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sockeltherapie	
Abacavir	1 999,47 € – 2 832,58 €
Emtricitabin	1 603,08 € – 2 315,56 €
Lamivudin	1 337,45 € – 2 006,18 €
Abacavir + Emtricitabin	3 602,55 € – 5 148,14 €
Abacavir + Lamivudin	3 336,92 € – 4 838,76 €



Kombinationspartner

Atazanavir	7 638,23 € – 9 547,79 €
Ritonavir	413,50 € – 722,70 €
Darunavir	2 977,63 € ¹
Lopinavir/Ritonavir	2 629,37 € – 4 319,68 €
Nevirapin	3 170,03 € – 4 755,04 €
Raltegravir	2 518,62 € – 3 777,93 €
Dolutegravir	4 199,63 € – 5 039,56 €
Gesamt	
Abacavir + Emtricitabin + Atazanavir + Ritonavir	11 963,48 € – 15 418,63 €
Abacavir + Emtricitabin + Darunavir + Ritonavir	8 539,28 €
Abacavir + Emtricitabin + Lopinavir/Ritonavir	6 231,92 € – 9 467,82 €
Abacavir + Emtricitabin + Nevirapin	6 772,58 € – 9 903,18 €
Abacavir + Emtricitabin + Raltegravir	6 121,17 € – 8 926,08 €
Abacavir + Emtricitabin + Dolutegravir	7 802,18 € – 10 187,70 €
Abacavir + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir	11 697,85 € – 15 109,25 €
Abacavir + Lamivudin + Darunavir + Ritonavir	8 229,89 €
Abacavir + Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir	5 966,29 € – 9 158,43 €
Abacavir + Lamivudin + Nevirapin	6 506,95 € – 9 593,80 €
Abacavir + Lamivudin + Raltegravir	5 855,54 € – 8 616,69 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11 382,97 € – 11 749,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sockeltherapie	
Abacavir	3 866,99 € – 5 155,99 €
Emtricitabin	2 671,80 € – 3 322,11 €
Lamivudin	2 006,18 € – 2 465,12 €
Abacavir/Lamivudin	743,18 € ²
Abacavir + Emtricitabin	6 538,79 € – 8 478,10 €
Abacavir + Lamivudin	743,18 € ² – 5 873,17 €
Kombinationspartner	
Atazanavir	2 923,29 € – 4 337,78 €
Ritonavir	413,50 €

¹ Darunavir ist laut Fachinformation zugelassen für Kinder ab 15 kg. Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die Kombinationen mit Darunavir stellen die Dosierung für Kinder ab 15 kg dar.

² Fixkombination Abacavir/Lamivudin nicht zugelassen für Kinder < 25 kg



Darunavir	2 977,63 € – 3 805,04 €
Dolutegravir	8 307,52 €
Gesamt:	
Abacavir + Emtricitabin + Atazanavir + Ritonavir	9 875,58 € – 13 229,93 €
Abacavir + Emtricitabin + Darunavir + Ritonavir	9 929,93 € – 12 696,65 €
Abacavir + Emtricitabin + Dolutegravir	14 846,31 € – 16 785,62 €
Abacavir + Lamivudin + Atazanavir + Ritonavir	5 494,47 € – 9 209,96 €
Abacavir + Lamivudin + Darunavir + Ritonavir	4 961,73 € – 9 264,30 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	9 791,53 € – 11 749,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ³	2 126,10 € – 20 285,85 €
Untere Spanne	
Abacavir/Lamivudin	743,18 €
Nevirapin	1 382,92 €
Abacavir/Lamivudin + Nevirapin	2 126,10 €
Obere Spanne	
Abacavir	5 155,99 €
Emtricitabin	3 322,11 €
Maraviroc	11 807,75 €
Abacavir + Emtricitabin + Maraviroc	20 285,85 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Dolutegravir (Tivicay)

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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Dolutegravir (Tivicay)

³ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Abacavir/Lamivudin + Nevirapin) zu einer kostenintensiven Therapie (Abacavir + Emtricitabin + Maraviroc) angegeben.



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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Dolutegravir (Tivicay)

II.

In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Beschluss gemäß § 35a Absatz 3 SGB V vom

17. August 2023

Anwendungsgebiet des Beschlusses:

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. Patientinnen und Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dolutegravir (Tivicay)

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dolutegravir (Tivicay)

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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Dolutegravir (Tivicay)

Geltungsdauer der Benennung (seit ... bzw. von ... bis)

Seit 17. August 2023“

III.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 17. August 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 17. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Februar 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 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 und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion,



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, ≥ 14 kg bis < 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
- **Handelsname:** Triumeq
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ViiV Healthcare GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-03-01-D-907)

Modul 1

(PDF 391,66 kB)

Modul 2

(PDF 553,38 kB)

Modul 3A

(PDF 1,69 MB)

Modul 4A

(PDF 1,48 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,10 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq):

Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/929/>

01.06.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

b) therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion \geq 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

c) therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion \geq 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.

Stand der Information: April 2022

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 504,11 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/929/>

01.06.2023 - Seite 2 von 4

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2023
 - Mündliche Anhörung: 10.07.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 **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 **22.06.2023** 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 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - 2023-03-01-D-907*). 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 10.07.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.07.2023 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 August 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion,
Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.10.2014 (Verfahren abgeschlossen)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juli 2023 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ViiV Healthcare GmbH	22.06.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.06.2023
Gilead Sciences GmbH	20.06.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.06.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	18.06.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2023
Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft ((DAIG) Für den Vorstand: Dr. Cornelia Feiterna-Sperling Charité - Universitätsmedizin Berlin	22.06.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ViiV Healthcare GmbH						
Frau Stryewski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Schneider	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Kirchner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Bode	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dr. Pelz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Rettelbach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Herr Mattern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dransfeld	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Klee	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Wohlrab	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft ((DAIG) Für den Vorstand: Dr. Cornelia Feiterna-Sperling Charité - Universitätsmedizin Berlin						
Frau Dr. Feiterna-Sperling	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt ViiV Healthcare Stellung zu zwei Themen.</p> <p>Zunächst wird ViiV Healthcare auf die Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der IQWiG-Bericht-Nr. 1561 (Vorgangsnummer des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA): 2023-03-01-D-907) zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) im Allgemeinen und Speziellen eingehen (1).</p> <p>Danach wird ViiV Healthcare Stellung nehmen zum Entwurf des G-BA für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Triumeq im Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (2).</p> <p><u>I Nutzenbewertung von Triumeq</u></p> <p>Triumeq ist in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 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 (3).</p> <p>Triumeq ist in der Darreichungsform als Filmtablette angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (4).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu dem Ergebnis, dass in dem vorliegenden Verfahren für Triumeq kein Zusatznutzen für HIV-infizierte Kinder mit einem Körpergewicht ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt (1).</p> <p>ViiV Healthcare sieht einen großen medizinischen Wert in Triumeq für die Behandlung von HIV-infizierten Kindern, die mindestens 14kg wiegen.</p> <p>Triumeq kombiniert die in gängigen Leitlinien für diese Patientenpopulation vorrangig empfohlenen Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin in einer Tablette (5-7) und ist damit ein vollständiges Therapieregime zur Behandlung der HIV-Infektion in Kindern.</p> <p>Triumeq adressiert den weiterhin hohen therapeutischen Bedarf an HIV-Medikamenten in der pädiatrischen Population durch zahlreiche Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aufgrund der hohen Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit, einer hohen Resistenzbarriere und einem geringen Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern, erfüllt Triumeq die wesentlichen Anforderungen an eine antiretrovirale Therapie (ART). - Triumeq bietet als einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten einzunehmende, gut verträgliche Fixkombination sehr gute Voraussetzungen für eine hohe Adhärenz (3, 4), die 	<p>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.</p> <p>Die einarmige, zulassungs begründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für den langfristigen Erfolg einer ART ein wesentlicher Faktor ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist außerdem erstmalig ein vollständiges ART-Regime als Fixkombination in einer kindgerechten Formulierung verfügbar. Diese kindgerechte Formulierung von Triumeq deckt einen hohen und bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf, in dem sie gut eingenommen werden kann, einen angenehmen Geschmack hat und auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann (3). So können auch Kleinkinder, die noch keine Tabletten schlucken können oder wollen, mit Triumeq einfach therapiert werden und von den dargestellten Vorteilen profitieren. <p>Die zentralen Herausforderungen der Therapie einer HIV-Infektion bei Kindern, welche vor allem die lebenslange Notwendigkeit einer ART, die Vermeidung von Langzeitschäden und Sicherung von zukünftigen Therapieoptionen durch gute Therapietreue umfassen, werden im Rahmen einer Therapie mit Triumeq adressiert (8, 9).</p> <p>Wie für die Zielpopulation der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet üblich, wird die Zulassungserweiterung von Triumeq durch eine einarmige Studie, die IMPAACT 2019, unterstützt (10).</p> <p>Ein Nachweis der antiretroviralen Wirksamkeit von HIV-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen in einer vergleichenden Studie ist für die Zulassung nicht erforderlich, wenn eine ähnliche</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann (11, 12). So sollen verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Forschungsarbeiten entwickelt werden können, ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe dabei zusätzlichen klinischen Prüfungen unterziehen zu müssen. Die European Medicine Agency (EMA) hat durch die hier relevante Zulassungserweiterung von Triumeq für Kinder ab 14 kg die Übertragbarkeit der bereits vorliegenden Evidenz auf pädiatrische Populationen anerkannt. Pharmakokinetische Untersuchungen belegen, dass mit Triumeq sowohl als Filmtablette als auch als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern eine vergleichbare Wirkstoffexposition erreicht wird, wie mit Triumeq als Filmtablette bei Erwachsenen, womit von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen ist (3, 4, 10).</p> <p>Die Studie IMPAACT 2019 hat die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Effektivität der Fixkombination Triumeq für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren untersucht (10). Die Darstellung dieser Studie wurde ergänzend gewählt, da die Entscheidung über den Zusatznutzen eines Arzneimittels vom G-BA nicht auf Daten einer einzelnen einarmigen Studie beschlossen wird (13).</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Vorteile von Triumeq lässt sich aus Sicht von ViiV ein Zusatznutzen als zusatznutzenrelevantes</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tatbestandsmerkmal ableiten. Da die Datengrundlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens formal nicht zulässt, beansprucht ViiV Healthcare einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen .	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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)
II.15	<p>Die folgenden Anmerkungen beziehen sich auf den Abschnitt „II 2.3. Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt 1,77 €. Der pU setzt stattdessen 2,00 € an. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vorliegende Bewertung erfolgt basierend auf den Angaben zum Apothekenverkaufspreis und Herstellerrabatt gemäß Stand der Lauer-Taxe zum 01.01.2023, aber unter Einbezug des Apothekenrabatts von 2,00 €. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bei Annahme des zum 01.01.2023 noch gültigen Apothekenrabatts von 1,77 € andere Kosten ergeben würden.</i></p> <p><u>Position ViiV Healthcare:</u></p> <p>Wie durch das IQWiG korrekt aufgezeigt wird, ergeben sich unter der Annahme des zum 01.01.2023 noch gültigen Apothekenrabatts von 1,77 € höhere Jahrestherapiekosten als im vorliegenden Dossier</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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>dargestellt. Der G-BA räumt zur Aktualisierung der Daten im Dossier zur Nutzenbewertung eine Frist von 3 Monaten ein (13). Dennoch wurde im Dossier bereits der ab dem 01.02.2023 gültige Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € angesetzt, um die Jahrestherapiekosten in Hinblick auf den Beschlusszeitpunkt möglichst realistisch abzubilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	

<p>II.12</p>	<p>Die folgenden Anmerkungen beziehen sich auf den Abschnitt II 2.2 Verbrauch</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an:</p> <p><i>Bei Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 25 kg und gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren ist bei der Anwendung von DTG/ABC/3TC in der geringen Wirkstärke (5 mg/60 mg/30 mg) zudem zu beachten, dass es gemäß Fachinformation [2] zu abweichenden Dosierungen kommen kann.</i></p> <p><u>Position ViiV Healthcare:</u></p> <p>Das IQWiG stellt korrekt fest, dass für Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension gemäß Fachinformation (3) bei gleichzeitiger Einnahme von starken Enzyminduktoren eine Dosisanpassung von Dolutegravir vorgenommen werden sollte. Dieser Umstand wird auch im Nutzendossier als Hinweis in Abschnitt 3.3 von Modul 3 zu den Angaben zur Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel beschrieben.</p> <p>Gemäß Tabelle 2 der Fachinformation von Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension (3) sollen Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg bei gleichzeitiger Einnahme von starken Enzyminduktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit einem Körpergewicht von 14 bis < 20 kg zusätzlich 25 mg Dolutegravir als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder 40 mg Dolutegravir als Filmtabletten, jeweils 12 Stunden nach Einnahme von Triumeq <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit einem Körpergewicht von 20 bis < 25 kg wird die zusätzliche Gabe von 30 mg Dolutegravir als Tabletten zur 	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
--------------	---	--

	<p>Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder 50 mg Dolutegravir als Filmtabletten, jeweils 12 Stunden nach Einnahme von Triumeq erhalten.</p> <p>Eine Anpassung der Dosis für den Wirkstoff Dolutegravir soll gemäß Abschnitt 4.4 Arzneimittelwechselwirkungen der Fachinformation bei gleichzeitiger Anwendung mit den Wirkstoffen Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin und Tipranavir/Ritonavir erfolgen.</p> <p>Die Möglichkeit einer Dosisanpassung von Dolutegravir erlaubt es, dass die HIV-Therapie mit Triumeq, auch wenn eine Behandlung mit einem starken Enzyminduktor erforderlich sein sollte, fortgeführt werden kann. Dies stellt insbesondere in Fällen, in denen diese Behandlung nur vorübergehend erfolgt, sicher, dass es zu keiner Unterbrechung oder zu einer Umstellung der HIV-Therapie kommen muss.</p>	
<p>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die</p>	<p><u>II Beschlusssentwurf zur Benennung von Kombinationstherapien</u></p> <p>Nach Inkrafttreten des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes zum 12. November 2022 hat der G-BA in den getroffenen Nutzenbewertungsbeschlüssen zunächst damit begonnen, in einem neuen Abschnitt 5 diejenigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen aufzuführen, die in einer Kombinationstherapie mit dem jeweils bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können. In den Fällen, in denen Abschnitt 4.1 der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels keine Angaben zu einer etwaigen Kombinationstherapie enthielt, traf der G-BA folgerichtig die</p>	<p>In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:</p> <p><u>„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</p> <p><u>Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom</u></p> <p>17.08.2023</p> <p><u>Anwendungsgebiet des Beschlusses</u></p>

<p>aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a</p>	<p>Aussage "Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt".</p> <p>Von dieser Praxis hat der G-BA seit Mai 2023 Abstand genommen. Der G-BA scheint demnach bereits dann eine Kombinationstherapie als möglich zu erachten, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung im zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Dieses Vorgehen des G-BA ist aus Sicht von ViiV Healthcare unzulässig und muss korrigiert werden.</p> <p>Der G-BA hat am 01. Juni 2023 für das Arzneimittel Triumeq einen „Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V“ veröffentlicht (2).</p> <p>Dieser Beschlussentwurf benennt für die Zielpopulation der Kinder ab 14 kg bis unter 12 Jahren mit einer HIV-Infektion für alle drei Teilpopulationen folgende Kombinationstherapien für Triumeq:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dolutegravir (Tivicay)</i> • <i>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya)</i> • <i>Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy)</i> <p>In Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Triumeq (3, 4) ist keine mögliche Kombinationstherapie erwähnt und somit ist arzneimittelrechtlich keine Kombinationstherapie im Sinne einer In-Label-Kombination für Triumeq zugelassen.</p> <p>In dem Beschlussentwurf führt der G-BA aus, dass die Benennung der Kombinationen nach den gesetzlichen Vorgaben erfolgt sei und mit ihr keine Aussage verbunden wäre, "inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht" (2). Dieses Vorgehen des G-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>b) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre</u> <u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>c) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren</u> <u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>d) <u>therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre</u> <u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p>
--	---	---

<p>Absatz 3 Satz 4 SGB V</p>	<p>BA ist nicht nur intransparent, sondern führt, wie jetzt bei Triumeq geschehen, zu Benennungen, die jeglicher medizinischer Grundlage entbehren und fern der Behandlungsrealität sind. Da die Benennung möglicher Kombinationen durch den G-BA Bestandteil des Beschlusses über die Nutzenbewertung ist, für die gerade der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse Maßstab ist (13), ist das Vorgehen des G-BA nicht nachvollziehbar.</p> <p>Weiter weist der G-BA darauf hin, dass die Prüfung unter Heranziehung der Fachinformation erfolgt sei (2). Aus diesem Hinweis wird allerdings nicht ersichtlich, welche Kriterien der G-BA bei der Auslegung der Fachinformation zugrunde gelegt hat und zu welchen Schlussfolgerungen der G-BA dabei gekommen ist. Diese Informationen sind aus Gründen der Transparenz jedoch unbedingt erforderlich.</p> <p>Bei Hinzuziehen der jeweiligen Fachinformationen ist aus den Abschnitten 4.4 ersichtlich, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Kombination von Triumeq mit Emtricitabin-haltigen Produkten, zu denen Biktarvy und Genvoya zählen, nicht empfohlen ist (3, 4) und • sowohl für Genvoya als auch für Biktarvy eine Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln explizit ausgeschlossen ist (14, 15). <p>Wirkstoffspezifische Gründe für die Benennung dieser Kombinationstherapien nennt der G-BA nicht (2).</p> <p>Dieses Vorgehen lässt darauf schließen, dass der G-BA offenbar grundsätzlich von der Zulässigkeit einer Kombinationsbenennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ausgeht, sofern nicht in der Fachinformation in Abschnitt 4.1 des zu bewertenden Produktes eine Zulassung als Monotherapie vorgesehen ist oder die Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln explizit ausgeschlossen und</p>	<p><u>Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)</u></p> <p>Seit 17. August 2023“</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
------------------------------	---	---

<p>damit verboten ist. Der G-BA scheint vielmehr eine Kombinationstherapie als möglich zu erachten, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung im zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Dieses Vorgehen und damit die Benennung von Kombinationstherapien für das Arzneimittel Triumeq, in dessen Fachinformation in Abschnitt 4.1 eine Kombinationstherapie lediglich nicht explizit ausgeschlossen wird (3, 4), ist aus Sicht von ViiV Healthcare als gesetzeswidrig einzustufen.</p> <p>Eine Kombinationsbenennung kommt nur für solche Arzneimittel in Betracht, die für die konkrete Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind.</p> <p>a) Wortlaut des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Die Kombinationsbenennung des G-BA verstößt bereits gegen den Wortlaut des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V. Dieser setzt für die Kombinationsbenennung voraus, dass es sich bei allen Kombinationspartnern um solche Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen handelt, die <i>“aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können”</i> (16). Das maßgebliche Tatbestandsmerkmal ist demnach ein <i>“Können”</i> der Kombination in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. Dieses <i>“Können”</i> ist bereits nach dem</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
--	---

allgemeinen Sprachgebrauch dahingehend zu verstehen, dass eine Kombinationsbenennung nur zulässig ist, wenn in der **Fachinformation für das jeweils zu bewertende Arzneimittel eine konkrete Kombinationstherapie tatsächlich vorgesehen ist und damit positiv erlaubt wird.**

Für dieses Verständnis spricht auch, dass der **Gesetzgeber** in § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V gerade **nicht davon spricht**, dass der Einsatz als Kombinationstherapie der arzneimittelrechtlichen Zulassung lediglich *“nicht widersprechen darf“* oder *“mit ihr vereinbar sein“* müsse. Aus Sicht von ViiV Healthcare ist jedoch davon auszugehen, dass dies im Gesetzestext formuliert worden wäre, wenn ein Verständnis dahingehend gewollt gewesen wäre, dass eine Kombinationstherapie immer dann möglich sein soll, wenn die Fachinformation eine solche nicht explizit ausschließt.

Im Hinblick auf den Wortlaut des § 35a Abs. 3 S. 4 SGB V ist auch zu berücksichtigen, dass **maßgeblicher Bezugspunkt** für die Prüfung durch den G-BA ausdrücklich die **arzneimittelrechtliche Zulassung** und nicht lediglich allein die Fachinformation ist (16). Dies unterstreicht zusätzlich, dass eine **Kombinationsbenennung nur zulässig** sein kann, **wenn diese durch die Zulassung als Verwaltungsakt positiv erlaubt** wird.

b) Rechtssystematische Argumente gegen das Vorgehen des G-BA

Gegen das Vorgehen des G-BA sprechen aus Sicht von ViiV Healthcare auch **rechtssystematische** Gründe: nach § 35a Abs. 1d

SGB V können pharmazeutische Unternehmer die **Feststellung** beantragen, ob eine Kombinationstherapie einen **mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** erwarten lässt (16). Diese **Befreiungsmöglichkeit läuft** aber **praktisch ins Leere**, wenn hierbei Kombinationsmöglichkeiten einbezogen werden, die nicht explizit verboten, aber auch nicht positiv erlaubt sind. Denn für solche Kombinationstherapien sind in der Regel **keine klinischen Studien** verfügbar. Da die Zulassung auf den Zulassungsstudien der pharmazeutischen Unternehmer basiert, können nur die Kombinationstherapien zugelassen werden, die im Hinblick auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in klinischen Studien untersucht wurden. Liegen diese Studien jedoch nicht vor, wird der pharmazeutische Unternehmer keinen Zusatznutzen belegen können.

Zudem ist im Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V **nicht vorgesehen**, dass **Kombinationstherapien außerhalb der regulären Nutzenbewertung** auf ihren Zusatznutzen hin **geprüft werden** (16). Jedoch ist seit jeher die Voraussetzung für eine Nutzenbewertung, dass die Kombinationstherapie gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung positiv erlaubt sein muss.

Eine Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln in Kombination mit anderen Arzneimitteln, allein auf Grund der Überschneidung der Zulassung zur Behandlung der betreffenden Erkrankung im zugelassenen Anwendungsgebiet, findet nicht statt.

Die in § 35a Abs. 1d SGB V vorgesehene **Möglichkeit einer Befreiung** (16) kann nach dem Vorgehen in der Praxis folglich überhaupt **nicht zum Tragen** kommen. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben im Einklang steht.

Für die **Indikation HIV** und für das **Arzneimittel Triumeq** sind weitere Aspekte anzuführen, die gegen die Benennung von Kombinationstherapien sprechen.

Die **Therapie zur Behandlung einer HIV-Infektion** erfolgt gemäß den relevanten Leitlinien **immer aus einer Kombinationstherapie von mindestens zwei Wirkstoffen**. In der Regel werden ein oder zwei Wirkstoffe aus der Klasse der NRTI als Sockeltherapie, mit einer zweiten bzw. dritten Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse kombiniert (5-7). Gegebenenfalls ist zusätzlich die Gabe eines pharmakologischen Wirkverstärkers nötig. Erst die Kombination mehrerer Wirkstoffe ermöglicht die effiziente Suppression der Viruslast als oberstes Ziel der HIV-Therapie. Dieses Therapieregime kann aus **einer Tablette (Eintablettenregime)** oder **mehreren Tabletten (Mehrtablettenregime)** gebildet werden (5).

Triumeq ist eine **Fixkombination** aus den Wirkstoffen **Abacavir** und **Lamivudin** (Wirkstoffklasse der nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)) **sowie** dem Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) **Dolutegravir** und **stellt ein vollständiges Therapieregime** zur Behandlung einer HIV-Infektion dar.

Aus Sicht von ViiV Healthcare ist es zweifelhaft, ob eine Kombinationstherapie, wie sie im Bereich HIV regelhaft anzutreffen ist, überhaupt unter § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V fallen kann.

Zu den benannten Kombinationstherapien:
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (**Genvoya**)
und Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (**Biktarvy**)

In Abschnitt 4.1 der Fachinformation ist sowohl für Triumeq (3, 4) als auch für Genvoya und Biktarvy (14, 15) keine mögliche

Kombinationstherapie erwähnt. **Die Benennung von Genvoya und Biktarvy als Kombinationspartnern für Triumeq ist somit unzulässig.**

Werden zudem weitere Informationen der entsprechenden Fachinformationen, auf die sich der G-BA in seinem Entwurf zur Benennung der Kombinationstherapien explizit bezieht, herangezogen, wird deutlich, dass eine Kombination von Triumeq mit Genvoya oder Biktarvy ausgeschlossen ist.

Bei den antiretroviralen Fixkombinationen **Genvoya** und **Biktarvy** handelt es sich, wie bei Triumeq, um **vollständige Therapieregime** zur Behandlung der HIV-Infektion. Genvoya und Biktarvy werden 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 (14, 15).

Sowohl Genvoya als auch Biktarvy beinhalten als Sockeltherapie die Wirkstoffe Tenofoviralfenamid und **Emtricitabin** aus der Klasse der nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) (14, 15). Als dritte Substanz enthält Biktarvy den INSTI Bictegravir und Genvoya den INSTI Elvitegravir sowie den Wirkverstärker Cobicistat.

Bei Hinzuziehen der **Fachinformation von Triumeq** lässt sich feststellen, dass in Abschnitt 4.4. explizit erwähnt ist, dass „*Triumeq [...] nicht mit anderen Arzneimitteln angewendet werden [sollte], die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder **Emtricitabin** enthalten*“ (3, 4).

Weiter wird in 4.5. spezifiziert, dass „*Triumeq [...] **nicht für die Anwendung in Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten empfohlen [wird], da sowohl Lamivudin als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind und somit ein Risiko für intrazelluläre Wechselwirkungen besteht***“ (3, 4).

Darüber hinaus steht in der **Fachinformation von Biktarvy** unter 4.4. „**Biktarvy darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden**“ (15).

Bei Hinzuziehen der **Fachinformation von Genvoya** lässt sich ebenfalls feststellen, dass unter 4.4 explizit aufgeführt ist, dass „**Genvoya [...] nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden [darf]**“ (14).

Darüber hinaus **entbehrt** die kombinierte Gabe von mehreren vollständigen Therapieregimen zur Behandlung einer HIV-Infektion, wie vom G-AB benannt (2), **jedweder medizinischen Grundlage** und steht **im Widerspruch** zu den Empfehlungen der gängigen **Leitlinien**. Die Gabe von Triumeq **oder** Genvoya **oder** Biktarvy allein stellt schon eine vollwertige HIV-Therapie dar, die die Viruslast effektiv unter die Nachweisgrenze senkt. Die zusätzliche Gabe eines vollständigen Therapieregimes würde keinen weiteren positiven Effekt auf die Virussuppression haben, darüber hinaus aber zu stark erhöhten Wirkstoffmengen und einer Übertherapie führen. Unerwünschte oder gar toxische Effekte durch die Kombination aus

- **sechs** (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) und Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy)) bzw.
- **sieben** (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) und Elvitegravir/Cobicistat/Emtiricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya)) oder gar
- **zehn** Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) und Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy) und Elvitegravir/Cobicistat/Emtiricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya))

antiretroviralen Wirkstoffen wären möglich Folgen.

Diese Übertherapie bzw. Überdosierung von Wirkstoffen wäre somit stark risikobehaftet und, insbesondere für die vorliegende vulnerable Patientenpopulation der Kinder, **medizinisch nicht vertretbar**.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte ist somit die Benennung von Genvoya und Biktarvy als potenzielle Kombinationstherapien für Triumeq nicht haltbar.

Zur benannten Kombinationstherapie Dolutegravir (**Tivicay**)

Auch die **Benennung von Tivicay** als potenzieller Kombinationspartner für Triumeq ist schon allein auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Triumeq **unzulässig**.

Gemäß der Fachinformation von Triumeq lässt sich feststellen, dass bei **gleichzeitiger Anwendung** mit den Wirkstoffen Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir eine **Dosisanpassung von Dolutegravir** erfolgen soll (3, 4).

Die HIV-Therapie mit Triumeq kann somit, auch wenn eine Behandlung mit einem starken Enzyminduktor erforderlich sein sollte, fortgeführt werden, sofern eine zusätzliche Gabe von Dolutegravir erfolgt. Dies stellt insbesondere in Fällen, in denen diese Behandlung nur vorübergehend erfolgt, sicher, dass es zu keiner Unterbrechung der HIV-Therapie oder zu einem Therapiewechsel kommen muss.

Die zusätzliche Gabe von Tivicay stellt daher, wie entsprechend in der Fachinformation von Triumeq formuliert (3, 4), eine **Dosisanpassung** und keine Kombinationstherapie nach § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V (16) dar. **Somit ist die Benennung von Tivicay als potenzielle Kombinationstherapie für Triumeq nicht haltbar.**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass

- Triumeq ein **vollständiges Regime** zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Kindern ab 14kg ist.
- generell eine Kombinationsbenennung allein schon unter arzneimittelrechtlichen Aspekten ausgeschlossen ist, da durch die Zulassung **keine (konkrete) Kombinationstherapie** im Anwendungsgebiet **positiv erlaubt** ist.
- darüber hinaus allein schon bei Hinzuziehen der **Fachinformation**
 - von **Triumeq** ersichtlich ist, dass eine **Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten**, wie es Genvoya und Biktarvy sind, **nicht empfohlen** ist.
 - von **Genvoya und Biktarvy** deutlich wird, dass eine Kombination mit **weiteren antiviralen Wirkstoffen ausgeschlossen** ist.
- die Benennung von Kombinationspartnern jedweder **medizinischen Grundlage entbehrt** und im **Widerspruch** zu den Empfehlungen der gängigen **Leitlinien** steht.
- es sich bei der **zusätzlichen Gabe von Tivicay** zu Triumeq um eine notwendige **Dosisanpassung**, jedoch nicht um eine Kombinationstherapie im Sinne des Gesetzes, handelt.

	<p>Es handelt sich damit bei keiner der benannten Arzneimittel um eine potenzielle Kombinationstherapie für Triumeq im Sinne des Gesetzes.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den oben genannten Gründen halten wir eine Korrektur der „Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V“ im Rahmen der Beschlussfassung für dringend geboten, und zwar insofern als dass keine Kombinationstherapien für Triumeq benannt werden.</p>	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1561; Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (HIV-Infektion bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Stand: 01.06.2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/929/#nutzenbewertung>. Zugriffsdatum: 01.06.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. 01. Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6432/2023-03-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_D-907.pdf. Zugriffsdatum: 01.06.2023.
3. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/024008>. Zugriffsdatum: 01.06.2023.
4. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020307>. Zugriffsdatum: 01.06.2023.
5. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Zugriffsdatum: 02.06.2023.
6. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public health approach. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Zugriffsdatum: 02.06.2023.
7. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf. Zugriffsdatum: 02.06.2023.
8. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Ending the neglect of paediatric HIV. 2019. Verfügbar unter: https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/11/DNDi_PaediatricHIV_2019.pdf. Zugriffsdatum: 02.06.2023.
9. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Pediatric HIV: Symptoms, transmission, and current treatments for paediatric HIV. 2022. Verfügbar unter: <https://dndi.org/diseases/paediatric-hiv/facts/>. Zugriffsdatum: 02.06.2023.
10. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), International Maternal Pediatric Adolescent Aids Clinical Trials Group, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Institute of Mental Health (NIMH), ViiV Healthcare. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458>. Zugriffsdatum: 03.06.2023.

11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf. Zugriffsdatum: 02.06.2023.
12. European Medicines Agency (EMA). ICH E11(R1) guideline on clinical trial investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5. 2017. Verfügbar unter: <https://www.ceic.pt/documents/20727/20839/ICH+E11%28R1%29+guideline+on+clinical+investigation+of+medicinal+products+in+the+pediatric+population/539989ee-3782-4093-a90e-fd3241c59e6a>. Zugriffsdatum: 02.06.2023.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2 in Kraft getreten am 7. April 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf. Zugriffsdatum: 01.06.2023.
14. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten; 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020875>. Zugriffsdatum: 01.06.2023.
15. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten; 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten. Stand: April 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022067>. Zugriffsdatum: 01.06.2023.
16. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477: § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html. Zugriffsdatum: 01.06.2023.

5.2 Stellungnahme: MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.06.2023
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq®)
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zur Benennung der Kombinationen:</p> <p>Zum 01.06. wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht.</p> <p>Das zu bewertende Anwendungsgebiet lautet wie folgt:</p> <p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) ist für die Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Kindern <12 Jahre, die mindestens 14 kg wiegen, zugelassen.</p> <p>MSD nimmt wie folgt Stellung:</p> <p>Die aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt derzeit eine effektive Kombinationstherapie bestehend aus mindestens drei antiretroviral wirksamen Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Klassen mit einer dauerhaften Suppression der Plasmavirämie (1).</p> <p>Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist die Hemmung der HIV-Replikation, der Erhalt bzw. die Rekonstitution der Immunität, die Senkung der Morbidität und Mortalität und eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen ist</p>	<p>In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:</p> <p><u>„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</p> <p><u>Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom</u></p> <p>17.08.2023</p> <p><u>Anwendungsgebiet des Beschlusses</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>a) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre</u></p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abhängig von der individuellen Situation, vom Lebensalter und dem HIV-Resistenzbefund (1).</p> <p>Dafür muss für diese Patientengruppe eine Auswahl an Kombinationstherapien zur Verfügung stehen, die dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen.</p> <p>Die Kombination von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin entspricht der Leitlinienempfehlung bezüglich einer effektiven Kombinationstherapie bestehend aus mindestens drei antiretroviral wirksamen Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Klassen (1).</p> <p>Eine Kombination der vom G-BA benannten möglichen Kombinationspartner mit dem zu bewertenden Arzneimittel erscheint aus medizinischer Sicht fragwürdig, da es sich ausschließlich um Integrase-Inhibitor-basierte Regime handelt (1).</p> <p>Dies entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, so dass die Festlegung der gesetzgeberischen Intention zuwiderläuft.</p> <p>Da keine Tragenden Gründe vorliegen, ist aufgrund mangelnder Transparenz die Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin eingesetzt werden können, nicht nachvollziehbar.</p> <p>MSD bittet daher um Prüfung und Erläuterung des Vorgehens, damit die Auflistung der möglichen Therapien nachvollziehbar ist, sowie ggf. um Anpassung der Benennung der Kombinationen.</p>	<p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>b) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg von 6 bis < 12 Jahren</u></p> <p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>c) <u>therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 12 Jahre</u></p> <p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p><u>Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)</u></p> <p>Seit 17. August 2023“</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachinformationen für die benannten Arzneimittel keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/048-011>

5.3 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	22. Juni 2023
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie in den spezifischen Aspekten ausgeführt, ist eine Kombination von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (EVG/co/FTC/TAF; Handelsname Genvoya®) oder Bictegravir (BIC)/FTC/TAF (Handelsname Biktarvy®) mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC; Handelsname Triumeq®) nicht nur klinisch nicht sinnvoll, sondern auch zulassungsgemäß ausgeschlossen. Entsprechend sieht Gilead Sciences die Voraussetzungen des § 35a Abs. 3 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V im Hinblick auf EVG/co/FTC/TAF und BIC/FTC/TAF als nicht gegeben an, denn EVG/co/FTC/TAF und BIC/FTC/TAF können „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ nicht in einer Kombinationstherapie mit DTG/ABC/3TC für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden.</p> <p>Ungeachtet dessen ist die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können (§ 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V), nicht nur klinisch und arzneimittelrechtlich zu evaluieren, sondern auch im Hinblick auf potentiell verzerrende Implikationen der praktischen Umsetzung mit Fehlausweisung von Rabatten.</p> <p>Grundsätzlich kann die Abrechnung eines Kombinationsrabatts zwangsläufig nur retrospektiv und verordnungsbasiert erfolgen; in welcher Form die zugrundeliegende Analyse erfolgen wird, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar.</p> <p>Gerade auch im vorliegenden Fall können über nicht sachgerechte Analysemodalitäten Kombinationstherapien fälschlich ausgewiesen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden und somit unrechtmäßig zu Rabatten führen: So werden zwar weder EVG/co/FTC/TAF und DTG/ABC/3TC noch BIC/FTC/TAF und DTG/ABC/3TC klinisch tatsächlich in Kombination eingesetzt, allerdings finden in der klinischen Praxis sowohl klinisch bedingte Umstellungen von EVG/co/FTC/TAF auf DTG/ABC/3TC (und vice versa), als auch von BIC/FTC/TAF auf DTG/ABC/3TC (und vice versa) statt, wobei die HIV-Therapie ohne Pause erfolgen muss. Das bedeutet, dass ein Patient in einem Quartal potentiell durchaus sowohl eine Verordnung mit EVG/co/FTC/TAF oder BIC/FTC/TAF als auch eine Verordnung mit DTG/ABC/3TC erhalten kann.</p> <p>Je nachdem, in welcher Form, respektive vor allem Granularität die verordnungsbasierte Auswertung im Hinblick auf die Kombinationen erfolgt (gemeinsame Verordnung auf einem Rezept versus Analyse der Verordnungen der jeweiligen Produkte pro Patient pro Quartal), kann eine eigentlich sequentielle Verordnung, die in einem Quartal stattfindet, somit potentiell als Kombinationsverordnung ausgelegt werden und entsprechend unrechtmäßig einen Kombinationsrabatt nach sich ziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seinem Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können (§ 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V), benennt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für das zu bewertende Anwendungsgebiet Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von ≥ 14 kg bis <12 Jahre für die Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC unter anderem folgende Kombinationspartner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVG/co/FTC/TAF (Genvoya®) und • BIC/FTC/TAF (Biktarvy®). <p>Beide werden von Gilead Sciences in den Verkehr gebracht.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Zusammenfassend ist eine Kombination von EVG/co/FTC/TAF oder BIC/FTC/TAF mit DTG/ABC/3TC nicht nur klinisch nicht sinnvoll, sondern auch zulassungsgemäß ausgeschlossen. Entsprechend sieht</p>	<p>In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:</p> <p><u>„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</p> <p><u>Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom</u></p> <p>17.08.2023</p> <p><u>Anwendungsgebiet des Beschlusses</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gilead Sciences die Voraussetzungen des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V im Hinblick auf EVG/co/FTC/TAF und BIC/FTC/TAF nicht als gegeben an, denn EVG/co/FTC/TAF und BIC/FTC/TAF können nicht „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ in einer Kombinationstherapie mit DTG/ABC/3TC für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden.</p> <p>Dies wird im Folgenden im Detail ausgeführt:</p> <p>Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (Kombination von drei Substanzen aus mindestens zwei Substanzklassen) im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss. Dabei ist die Kombination verschiedener Substanzklassen zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen essentiell, denn je nach Substanzklasse greifen antiretrovirale Substanzen an verschiedenen Stellen im viralen Replikationszyklus ein und verhindern so die Selektion von Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen.</p> <p>Derzeit stehen grundsätzlich folgende Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) 2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) 	<p>untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>a) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 6 Jahre</u> <u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u> Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>b) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg von 6 bis < 12 Jahren</u> <u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u> Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>c) <u>therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 12 Jahre</u></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Protease-Inhibitoren (PI) und 4. Integrase-Inhibitoren (INI) sowie 5. Entry-Inhibitoren (Attachment-Inhibitoren, Post-Attachment-Inhibitoren, CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor (CCR5)-Antagonisten, Fusions-Inhibitoren)</p> <p>Entsprechend der Deutsch-Österreichischen und europäischen Leitlinien besteht eine Initialtherapie empfehlungsgemäß aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI (NRTI-Backbone) mit einer dritten Substanz entweder aus der</p>	<p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p><u>Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)</u> Seit 17. August 2023“</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Substanzklasse der NNRTI oder der PI (geboostert mit Ritonavir [/r] oder /co) oder der INI (Kombinations- oder dritter Partner)¹³ [1, 2].</p> <p>Die Wahl des Therapieregimes bei einer Umstellung ist hochindividualisiert und richtet sich empfehlungsgemäß nach Umstellungsindikation, respektive -grund und Vortherapie, allerdings wird eine Dreifach-Standardtherapie aus NRTI-Backbone und drittem Partner in der klinischen Praxis, sofern medizinisch möglich, in der Regel beibehalten. Auch bei Kindern und Jugendlichen stellt die Dreifach-Therapie die grundsätzliche Therapiestrategie dar und wird in den Leitlinien empfohlen¹⁴ [1-4].</p> <p>Sowohl DTG/ABC/3TC als auch EVG/co/FTC/TAF und BIC/FTC/TAF sind so genannte Eintabletten-Regime (Single-Tablet-Regime; STR),</p>	<p>als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.</p> <p>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</p>

13 Gemäß aktueller Deutsch-Österreichischer Leitlinie und der Leitlinie der European AIDS Clinical Society kann auch die Kombination aus einem NRTI (3TC) und einem INI (DTG) eingesetzt werden.

14 Gemäß den aktuellen Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV kann auch die Kombination aus einem NRTI (3TC) und einem INI (DTG) eingesetzt werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jeweils bestehend aus einem NRTI-Backbone in Kombination mit einem INI – es handelt sich somit bei allen drei Arzneimitteln jeweils um komplette Dreifach-Standardtherapien und damit vollständige HIV-Regime.</p> <p>Die Kombination von zwei Dreifach-Standardtherapien, das heißt die Kombination von zwei bereits vollständigen HIV-Regimen, ist nicht nur klinisch nicht sinnvoll, sondern auch gemäß Zulassung nicht empfohlen, respektive explizit ausgeschlossen:</p> <p>So wird bei allen antiretroviralen Einzelsubstanzen, respektive fixkombinierten NRTI-Backbones, die ebenfalls nur einen Teil einer antiretroviralen Therapie darstellen, in Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformationen explizit darauf hingewiesen, dass das jeweilige Arzneimittel „in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln“ anzuwenden ist [5-22] – hier exemplarisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“ - „Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen 	<p>Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel regelhaft entgegenstehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“</p> <p>– „EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. [...]“</p> <p>(Hervorhebungen nicht im Original)</p> <p>Dem gegenüber findet sich in Abschnitt 4.1 der Fachinformation von DTG/ABC/3TC kein Hinweis auf einen Kombinationspartner oder auch nur ein Hinweis auf die Option einer Kombination, desgleichen nicht bei BIC/FTC/TAF und EVG/co/FTC/TAF (sowie im Übrigen auch bei allen anderen Eintabletten-Regimen) [23-32]:</p> <p>– „Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen,</p>	<p>Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“ [32]</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Biktarvy wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. [...]“ [26] - „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. [...]“ [27] <p>Zudem sollte DTG/ABC/3TC gemäß Fachinformation „nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten [...]“, respektive wird DTG/ABC/3TC „nicht für die Anwendung in Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten empfohlen, da sowohl Lamivudin (in Triumeq) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen, (siehe Abschnitt 4.4)).“ [32]. Sowohl BIC/FTC/TAF als auch EVG/co/FTC/TAF enthalten jeweils das Cytidin-Analogon Emtricitabin (FTC), weshalb DTG/ABC/3TC zulassungsgemäß weder mit BIC/FTC/TAF noch mit</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EVG/co/FTC/TAF kombiniert werden sollte, respektive die Kombination explizit nicht empfohlen ist.</p> <p>Noch deutlicher verbietet sich die Kombination von DTG/ABC/3TC und BIC/FTC/TAF oder EVG/co/FTC/TAF auf Basis der Fachinformation von BIC/FTC/TAF und EVG/co/FTC/TAF: So dürfen BIC/FTC/TAF und EVG/co/FTC/TAF zulassungsgemäß explizit per se „nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden.“ [26, 27]. Zudem findet sich in den Fachinformationen von BIC/FTC/TAF und EVG/co/FTC/TAF der Hinweis, dass sowohl BIC/FTC/TAF als auch EVG/co/FTC/TAF „nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden darf, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden [...]“ [26, 27] (Hervorhebung nicht im Original) – die Substanz Lamivudin (3TC) ist in der Fixkombination DTG/ABC/3TC enthalten.</p> <p>Zusammenfassend ist die Kombination von zwei Dreifach-Standardtherapien, das heißt die Kombination von zwei bereits vollständigen HIV-Regimen nicht nur klinisch nicht sinnvoll, sondern steht zudem in deutlichem Widerspruch zur Zulassung (DTG/ABC/3TC), respektive ist explizit in der Zulassung ausgeschlossen (BIC/FTC/TAF und EVG/co/FTC/TAF). BIC/FTC/TAF und EVG/co/FTC/TAF können somit „aufgrund der</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences 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>arzneimittelrechtlichen Zulassung“ gerade nicht in einer Kombinationstherapie mit DTG/ABC/3TC eingesetzt werden, und eine Benennung von EVG/co/FTC/TAF und BIC/FTC/TAF als Kombinationspartner verstößt entsprechend gegen § 35 Abs. 3 Satz 4 SGB V.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Nicht-Berücksichtigung und Streichung von BIC/FTC/TAF und EVG/co/FTC/TAF als Kombinationspartner für die Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC	

Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 9. 3. September 2020.
- [2] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.1. Oktober 2022.
- [3] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. Juni 2019.
- [4] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. May 2023.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Truvada® 200/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Januar 2023.
- [6] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Descovy® 200/10 mg und 200/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: Februar 2023.
- [7] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Kivexa 600/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2022.
- [8] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Combivir 150/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juni 2022.
- [9] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 400 mg/800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: November 2022.
- [10] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 75 mg/150 mg/ 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: November 2022.
- [11] Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Atazanavir Mylan 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2023.
- [12] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant® 25 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2022.
- [13] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro® 100 mg Filmtabletten (Doravirin). Stand der Information: September 2022.
- [14] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: August 2022.
- [15] Teva B.V. Fachinformation Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Februar 2023.
- [16] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Rukobia 600 mg Retardtabletten (Fostemsavir). Stand der Information: Juli 2022.
- [17] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress® 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2022.
- [18] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2022.
- [19] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Oktober 2022.

- [20] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 250 mg Weichkapseln (Tiplranavir). Stand der Information: August 2022.
- [21] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Juli 2022.
- [22] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: September 2022.
- [23] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Eviplera® 200/25/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2022.
- [24] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Atripla® 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: August 2021.
- [25] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild® 150/150/200/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2023.
- [26] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy® 50/200/25 mg und 30/120/15 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: April 2023.
- [27] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® 150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Oktober 2022.
- [28] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Odefsey® 200/25/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Februar 2023.
- [29] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Dovato 50/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Lamivudin). Stand der Information: September 2022.
- [30] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo® 100/300/245 mg Filmtabletten (Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: September 2022.
- [31] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza® 800/150/200/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: März 2023.
- [32] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50/600/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Februar 2023.

5.4 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	21. Juni 2023
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (<i>Triumeq</i>) (Anwendungsgebiet: Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern bis < 12 Jahre.) (2023-03-01-D-907).
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung (NB) nach §35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) (<i>Triumeq</i>) im Anwendungsgebiet: Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern bis < 12 Jahre. Da sich AbbVie ebenfalls mit der Indikation HIV-Infektion beschäftigt, möchten wir zu dem oben genannten Verfahren Stellung nehmen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung (NB) der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2023 übermittelt.</p> <p>Die IQWiG Nutzenbewertung (NB) wurde vom G-BA am 01.06.2023 auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahme Verfahren eingeleitet.</p> <p>Der pU legt in Modul 4A Daten der 1-armigen Studie IMPAACT 2019 [1] vor, in welche HIV-1-infizierte Kinder bis zu einem Alter von < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht zwischen 6 und < 40 kg eingeschlossen waren.</p> <p>Insgesamt fasst das IQWiG zusammen, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern bis < 12 Jahre mit einem Gewicht von mindestens 14 kg, die mit HIV infiziert sind, für keine der 3 Fragestellungen:</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren.</p> <p>2. Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren.</p> <p>3. Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 12 Jahren.</p> <p>geeigneten Daten vorliegen. Daraus leitet das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der jeweilig zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt. Gleichwohl spiegelt sich der medizinische Stellenwert der Kombination von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in der bereits vorhandenen Empfehlung in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie [2] zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen für Patienten ab 6 Jahren wider.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie folgende Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie in Patientenpopulation (a): Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie in Patientenpopulation (b): Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren. 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie in Patientenpopulation (a): Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren.</p> <p>Das Anwendungsgebiet „Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern bis < 12 Jahre“, wird vom GBA in die 3 oben dargestellten Patientenpopulationen unterteilt. Für diese legt der GBA die jeweils zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in der Population (a): Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren wird wie folgt vom GBA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin oder ▪ Atazanavir/Ritonavir oder ▪ Darunavir/Ritonavir <p>Abbvie ist der Auffassung, dass für die Patientenpopulation (a) eine weitere Therapieoption als gleichwertige, zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Zur Herleitung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Nutzenbewertung sind die Grundlagen zur Festlegung der ZVT im 5. Kapitel § 6 der Verfo des G-BA maßgeblich. Diese</p>	<p><u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 6 Jahre</u></p> <p>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.</p> <p>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 Leitlinie ab einem Alter von 6 Jahren empfohlen. In der deutschen Versorgungspraxis wird Dolutegravir bereits ab einem Alter von 2 Jahren eingesetzt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umfassen: (i) Zulassung für das Anwendungsgebiet, (ii) Erbringbarkeit in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), (iii) mögliche Feststellung eines patientenrelevanten Nutzens, sowie (iv) allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Als die in dieser Indikation für Deutschland relevante Leitlinie wurde die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen identifiziert [2].</p> <p>Die Leitlinie nennt neben den vom GBA festgestellten Regimen als bevorzugtes antiretrovirale Therapie (ART) Regime, die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF, allerdings für die Altersgruppe 6-12 Jahre und mindestens 25 kg.</p> <p>Zwischenzeitlich besteht jedoch auch in der hier vorliegenden Patientenpopulation (ab 2 Jahren) eine Zulassung [3]. Das entsprechende Nutzenbewertungsverfahren begann am 01.11.2022 [4]. Abbvie sieht daher auch die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF als mögliche gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie an.</p>	<p>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.</p>
<p>2. Zweckmäßige Vergleichstherapie in Patientenpopulation (b): Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren.</p> <p>Das Anwendungsgebiet „Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern bis < 12 Jahre“, wird vom GBA in die 3 oben dargestellten Patientenpopulationen unterteilt. Für diese legt der GBA die jeweils zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Die Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in der Population (b): Therapienaive Kinder</p>	<p><u>Therapienaive Kinder ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren</u></p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit HIV-1-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren, wird wie folgt vom GBA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir (ABC) + Lamivudin (3TC) oder Abacavir (ABC) + Emtricitabin (FTC) jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) oder ▪ Darunavir/Ritonavir (DRV/r) <p>Abbvie ist der Auffassung, dass für die Patientenpopulation (b) eine weitere Therapieoption als gleichwertige, zweckmäßige Vergleichstherapie (im Fall entsprechend gleicher Patientencharakteristiken) herangezogen werden kann. Zur Herleitung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Nutzenbewertung sind die Grundlagen zur Festlegung der ZVT im 5. Kapitel § 6 der VerfO des G-BA maßgeblich. Diese umfassen: (i) Zulassung für das Anwendungsgebiet, (ii) Erbringbarkeit in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), (iii) mögliche Feststellung eines patientenrelevanten Nutzens, sowie (iv) allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Als die in dieser Indikation für Deutschland relevante Leitlinie wurde die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen identifiziert [2].</p> <p>Die Leitlinie nennt neben den vom G-BA festgestellten Regimen als bevorzugtes ART-Regime für die Altersgruppe 6-12 Jahre und mindestens 25 kg, die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF. Zwischenzeitlich besteht zusätzlich auch in der hier vorliegenden Patientenpopulation (ab 14 kg) eine Zulassung [3]. Abbvie sieht daher auch die</p>	<p>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.</p> <p>Die mit Ritonavir geboosterten Proteininhibitoren Atazanavir oder Darunavir und der Integraseinhibitor Dolutegravir werden in der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie als dritter Kombinationspartner empfohlen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF als mögliche gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie an.	
<p><u>Zusammenfassend:</u></p> <p>AbbVie ist auf Basis der oben genannten Gründe der Auffassung, dass die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF als gleichermaßen „zweckmäßige Vergleichstherapie in den Patientenpopulationen (a) und (b) angesehen werden kann.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

1. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03760458>.
2. 048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
3. Genvoya X-79-G - EPAR. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/genvoya-h-c-004042-x-0079-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
4. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 2 bis < 6 Jahre) - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/897/>

5.5 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	18.06.2023
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin / Triumeq
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V</p> <p>Zusammen mit der Nutzenbewertung wurde erstmalig auch ein Entwurf der Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Wirkstoff eingesetzt werden können, veröffentlicht.</p> <p>Für das zu bewertenden Anwendungsgebiet „<i>Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern bis < 12 Jahre</i>“ wurden verschiedene Wirkstoffe benannt.</p> <p>Der G-BA gibt an, er habe die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft. Die Prüfung sei unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines</p>	<p>In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt: <u>„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels</u> Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</p> <p><u>Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom</u> 17.08.2023</p> <p><u>Anwendungsgebiet des Beschlusses</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>a) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre</u></p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel VerfO des G-BA erfolgt.</p> <p>Die Veröffentlichung enthält zudem folgenden Hinweis: „<i>Der Entwurf zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden können, kann den Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgreifen und noch diese voraussetzen. Eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung bleibt daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten.</i>“</p> <p>Auch unter Berücksichtigung des vorgenannten Hinweises bleibt zu kritisieren, dass die Veröffentlichung jegliche Begründung vermissen lässt, auf welcher Basis und unter Berücksichtigung welcher Informationen aus der Fachinformation des zu bewertenden Wirkstoffs der G-BA zu diesem Ergebnis gekommen ist. Die Erwägungsründe des G-BA müssen also erahnt werden. Ein Stellungnahmeverfahren setzt voraus, dass sich die Stellungnehmenden kritisch mit den maßgeblichen Argumenten des G-BA für die Nennung der verschiedenen Wirkstoffe als neue Wirkstoff, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Wirkstoff eingesetzt werden können, auseinandersetzen können. Macht der G-BA die hierfür aus seiner Sicht maßgeblichen Gründe nicht publik, läuft ein Stellungnahmeverfahren leer.</p> <p>Der G-BA sollte daher die für ihn zum Bewertungszeitpunkt maßgebliche Begründung offenlegen, auch wenn er nach eigener Auskunft den</p>	<p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>b) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg von 6 bis < 12 Jahren</u></p> <p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>c) <u>therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 12 Jahre</u></p> <p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p><u>Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)</u></p> <p>Seit 17. August 2023“</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen der Nutzenbewertung weder vorgreifen will, noch diese voraussetzen kann und eine Spezifizierung der Benennung bzw. Nichtbenennung daher dem Ergebnis der Nutzenbewertung vorbehalten bleibe.</p> <p>In der aktuell bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA verfügbaren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels¹ heißt es bezogen auf die Gesamtindikation in Kapitel 4.1:</p> <p><i>„Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</i></p> <p><i>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</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/triumeq-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff 18.06.2023)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>(siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.“</i></p> <p>Im vorliegenden Verfahren geht es um das Anwendungsgebiet „Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern bis < 12 Jahre“.</p> <p>In der hierfür maßgeblichen Passage im Kapitel 4.1 der Fachinformation ist von einem Einsatz in Kombination mit einem anderen Arzneimittel weder grundsätzlich noch im Speziellen bezogen auf die vom G-BA genannten unterschiedlichen Wirkstoffe die Rede.</p> <p>Da der G-BA - wie ausgeführt - die maßgeblichen Gründe für seine Entscheidung nicht publiziert hat, muss daher offenbleiben, worauf er sich stützt. Das für die Definition des Anwendungsgebiets maßgebliche Kapitel 4.1 der Fachinformation liefert hierfür jedenfalls keine ersichtliche Grundlage.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 XIIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.6.2023
Stellungnahme zu	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)
Stellungnahme von	<p><i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i></p> <p><i>Hausvogteiplatz 13</i></p> <p><i>10117 Berlin</i></p> <p><i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2023 eine Nutzenbewertung zu Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) von ViiV Healthcare GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Kinder über ≥ 14 kg bis < 12 Jahren. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen für das pädiatrische Anwendungsgebiet: (A) therapienaive Kinder ≥ 14 kg bis < 6 Jahre, (B) therapienaive Kinder ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren sowie (C) therapieerfahrene Kinder ≥ 14 kg bis < 12 Jahre. Das IQWiG stuft in seiner Bewertung für alle drei Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt ein. Für keine der Fragestellungen lägen laut IQWiG verwertbare vergleichende Studien vor. Der Hersteller beansprucht stattdessen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Als Arzneimittel, die angeblich in einer Kombinationstherapie mit der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin eingesetzt werden können, wurden vom G-BA im Entwurf für alle drei Patient:innengruppen jeweils Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) sowie Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy) benannt.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Am 1. Juni 2023 hat der G-BA nun erstmalig im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, veröffentlicht. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weder transparent noch nachvollziehbar ist. In den Entwürfen wird lediglich mit einem Satz auf das Vorgehen eingegangen. Demnach heißt es lediglich, dass der G-BA „die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen [...] gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft“ habe. Weiter wird darauf verwiesen, dass die Prüfung „unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung eines bestehenden Unterlagenschutzes gemäß 5. Kapitel Verfo des G-BA“ erfolgte. Hieraus wird somit weder ersichtlich,</p>	<p>In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt: <u>„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels</u> Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</p> <p><u>Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom</u> 17.08.2023</p> <p><u>Anwendungsgebiet des Beschlusses</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>a) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre</u></p> <p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>welche genauen Prüfkriterien der G-BA bei der Interpretation der jeweiligen Fachinformation angewandt hat, noch welche Arzneimittel überhaupt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich. Der G-BA sollte daher sein Vorgehen bereits bei der Veröffentlichung der Entwürfe für die Benennung transparent darlegen, damit es im Stellungnahmeverfahren entsprechend gewürdigt werden kann. Für das aktuelle Stellungnahmeverfahren kann nur auf die wenigen, allgemeinen Hinweise des G-BA Bezug genommen werden, die seine Praxis andeuten.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA in den Entwürfen vom 1. Juni 2023 erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als gesetzeswidrig einzustufen ist. Auf der Grundlage der bisherigen Entwurfs-Kombinationsbenennungen kann der Eindruck gewonnen werden, dass der G-BA eine Kombinationsbenennung bereits dann für zulässig erachtet, wenn die jeweiligen Zulassungen der einzelnen Arzneimittel eine Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: <i>„In dem Beschluss 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, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 festgestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“</i> Demnach muss eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für eine konkrete Kombinationstherapie</p>	<p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>b) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg von 6 bis < 12 Jahren</u></p> <p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p>c) <u>therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion \geq 14 kg bis < 12 Jahre</u></p> <p><u>Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay)</p> <p><u>Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)</u></p> <p>Seit 17. August 2023“</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Die sich andeutende Praxis des G-BA widerspricht damit der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei dem es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die begleitenden rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). So ist z.B. bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre eine Studie zum Zusatznutzen einer 7-fach-Kombination unter Verwendung von zwei Fixkombinationen eine Studie medizinisch unplausibel und damit nicht durchführbar. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die von G-BA benannten Kombinationen somit objektiv nicht gegeben.</p>	<p>in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidender ist jedoch, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Dem entspricht auch die Bewertungspraxis seit Anbeginn der AMNOG-Nutzenbewertung im Jahr 2011, wonach eine Kombinationstherapie für die AMNOG-Nutzenbewertung immer gemäß der arzneimittelrechtlichen Zulassung positiv erlaubt sein muss. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p> <p>Schließlich ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der kurzen Erläuterung in den veröffentlichten Entwürfen deutlich. Demnach sei mit der Benennung <i>„keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die</i></p>	<p>Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</i></p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch abwegigen und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So werden z.B. für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin folgende Arzneimittel als angebliche Kombinationstherapie bei therapienaiven Kindern mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre aufgeführt: Dolutegravir (Tivicay), Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya) oder Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy). Dabei ist unklar, ob der G-BA damit neben einer 7-fachen Therapie auch die angebliche Möglichkeit einer Mehrfachkombination aus einer 10-fach-Therapie also z.B. aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin + Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralfenamid + Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid angedeutet. In jedem Fall</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>würden die getroffenen Feststellungen zur angeblich möglichen Therapie therapienaiver Kinder mit solchen Kombinationen eindeutig dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen. Vergleichbare Einwände gelten auch für die anderen Benennungen vom 1. Juni 2023 wie z.B. von Dapagliflozin und Empagliflozin (beide aus der Wirkstoffklasse der SGLT 2-Hemmer) zur Behandlung der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF > 40 % bei Erwachsenen sowie Emicizumab und Faktor VIII-Präparaten zur Routineprophylaxe bei moderater Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII \geq 1% und \leq 5%) und einem schweren Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen unnötig die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse insgesamt in Frage.</p> <p>Abschließend ist somit darauf hinzuweisen, dass das neue Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V intransparent und rechtlich unzulässig ist und zugleich regelhaft gegen den Stand der medizinischen Erkenntnisse verstößt. Der G-BA sollte sein Vorgehen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.7 Stellungnahme Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft ((DAIG)

Datum	20.Juni.2023
Stellungnahme zu	Wirkstoff Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder bis < 12 Jahre)
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;"><i>Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft ((DAIG)</i></p> <p>Für den Vorstand: Dr. Cornelia Feiterna-Sperling Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Tel.: 030 450 666527 E-Mail: cornelia.feiterna-sperling@charite.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für eine Nutzenbewertung der Fixdosiskombination aus Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin bei HIV-positiven Kindern <12 Jahren existieren keine großen randomisierten Studien. Aufgrund der kleinen Fallzahlen pädiatrischer Patient*innen ist es nicht möglich, Daten aus groß angelegten Phase 3 Studien zu generieren, wie es bei Erwachsenen möglich ist.</p> <p>Die Daten für die Zulassungserweiterung von Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension bei jüngeren Kindern <12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen stützen sich u.a. auf Daten von Pharmakokinetik (PK)-Studien der Einzelkomponenten. Zu Dolutegravir dispergierbare Tabletten wurden Daten aus Substudien in Odyssey und IMPAACT 1093 generiert. Für Abacavir und Lamivudin als Tabletten und der Suspension gibt es pharmakokinetische Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen. Für alle drei Komponenten waren die Konzentration bei Kindern/Jugendlichen (bei gewichtsabhängiger Dosierung) vergleichbar mit den PK-Verläufen bei Erwachsenen.</p> <p>Die Medikamentenklasse der Integrase-Inhibitoren, in dem Fall Dolutegravir als eine Komponente der Fixdosiskombination, gehört aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, des geringen Risikos von Medikamenteninteraktionen und der guten Verträglichkeit nach internationalen Therapieempfehlungen zu einem bevorzugten Bestandteil der antiretroviralen Therapie, dies nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern (1).</p> <p>Die Therapie von Kindern mit einer HIV-Infektion stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar, entscheidend für den Therapieerfolg ist eine</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>optimale Adhärenz (2). Diese hängt von einer Reihe von Faktoren ab wie z. B. der Anzahl der Medikamente, der Applikationsform und der Dosisintervalle. Einen Vorteil bietet einer Therapievereinfachung In Form einer Fixdosiskombination in kindgerechter Formulierung, die nur 1 x täglich verabreicht werden muss.</p>	
<p>Die PAAD als Sektion der DAIG ist davon überzeugt, dass die dispergierbare Fixdosiskombination von Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin im klinischen Alltag einen erheblichen Nutzen in der Therapie von jungen Kindern <12 Jahre bietet. Dies gilt vor allem vor dem Hintergrund, dass bisher in dieser Altersgruppe kaum Fixdosiskombinationen verfügbar sind ganz im Gegensatz zur Verfügbarkeit von Fixdosiskombinationen für Jugendliche und Erwachsene.</p>	<p>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.</p> <p>Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.7 Tab. 3	<p>Anmerkung: Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen der Fixdosiskombination von Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit einer HIV-1 Infektion im Alter bis <12 Jahren und einem Gewicht von mindestens 14 kg gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die PAAD sieht in der praktischen Anwendung einen erheblichen Zusatznutzen der Fixdosiskombination im Vergleich zu den Wirkstoffen der Vergleichstherapie.</p> <p>Kinder im Alter von 2 bis <6 Jahren können in der Regel keine Kapseln oder Tabletten schlucken, sodass hier Lösungen oder Granulate verabreicht werden müssen. Eine Fixdosiskombination, die in Lösung gebracht werden kann und damit in kindgerechter Formulierung 1 x täglich appliziert werden kann, bietet einen großen Vorteil für den Alltag von HIV-positiven Kindern und deren Familien. Bei den angegebenen Vergleichstherapien sind 3 der 5 Wirkstoffe, die als Kombinationspartner von Abacavir und Emtricitabin oder Abacavir und Lamivudin aufgeführt werden, Protease-Inhibitoren, die zusammen mit Ritonavir als Booster verabreicht werden müssen. Für Ritonavir stehen Filmtabletten à 100 mg oder eine sehr bittere</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq).</p> <p>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.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:</p> <p>b) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Suspension zur Verfügung, die appliziert werden muss, wenn Kinder keine Tabletten schlucken können.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir ist in einer oralen Lösung mit einem bitteren Geschmack erhältlich, die einen Alkoholgehalt von 42.4% und 15.3% von Propylenglykol aufweist, Faktoren, die die Applikation bei Kindern sehr erschweren. Erst ab 15 kg können Tabletten in der Dosis von 100/25 mg gegeben werden, vorausgesetzt, Kinder können die Tabletten auch schlucken.</p> <p>Der Wirkstoff Nevirapin kann in dem Alter nur als Lösung 2 x täglich verabreicht werden, die geschmacklich unproblematisch ist, bekannt ist aber eine niedrige Resistenzbarriere, die bei unzureichender Adhärenz schnell zum Therapieversagen führen kann. Der Wirkstoff Raltegravir als Kautabletten muss in dem Alter immer 2 x täglich gegeben werden.</p> <p>In jedem Fall bestehen alle Regime aus mehreren Komponenten, die einzeln 1 x bis 2 x täglich verabreicht werden müssen.</p> <p>Vor allem wenn Medikamente einen schlechten Geschmack aufweisen, eine hohe Anzahl von Tabletten oder größere Menge von Lösungen eingenommen werden müssen, häufiger Unverträglichkeiten auftreten, Medikamente schwer zu schlucken sind, verweigern viele Kinder die Medikamenteneinnahme, sodass</p>	<p>Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann für therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 6 Jahre kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p> <p>c) <u>therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren</u></p> <p>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.</p> <p>Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese Therapie selbst bei zuverlässiger Gabe durch betreuende Personen nicht oder nur unter Zwang durchführbar ist.</p> <p>Im häuslichen Umfeld erleichtert eine möglichst 1 x tägliche Medikamentengabe, eine einfache Zubereitung kindgerechter Formulierungen und eine gute Verträglichkeit der Wirkstoffe die Behandlung von Kindern.</p> <p>Bei Kindern von 6 bis <12 Jahren werden als zweckmäßige Vergleichstherapie Protease-Inhibitoren-haltige Regime angegeben, die im Vergleich zu Integrase-Inhibitoren basierten Regimen ein höheres Risiko für z. B. gastrointestinale Unverträglichkeiten aufweisen. Zudem besteht das oben bereits erwähnte Problem des zusätzlichen Boosters mit Ritonavir. Auch wenn Protease-Inhibitoren bei Kindern eine gute in Studien geprüfte antivirale Wirksamkeit aufweisen, ist der Therapieerfolg entscheidend abhängig von einer guten Adhärenz. In einer aktuellen Studie aus UK zeigte sich bei HIV-positiven Kindern und Jugendlichen, dass ein Protease-Inhibitoren-haltiges Therapieregime ein Risikofaktor für eine unzureichende Adhärenz war (3).</p> <p>Als PAAD sehen wir diese praktischen Aspekte in der medizinischen Versorgung HIV-infizierter Kinder in Deutschland als relevant an für die Bewertung eines Zusatznutzens der Fixdosiskombination von Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin auch bei jungen Kindern bis <12 Jahre.</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann für therapie-naive Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg von 6 bis < 12 Jahren kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p> <p>d) <u>therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre</u></p> <p>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.</p> <p>Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2019 ist aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Ziel der antiretroviralen Therapie ist auch bei Kindern, die sich in der Regel vertikal infizieren, die Verhinderung klinischer Eckpunkte durch eine frühzeitige suffiziente Suppression der HIV-RNA und damit der Erhalt bzw. die Rekonstitution der Immunität, die Senkung der Mortalität und eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher (4)</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.</p> <p>Insgesamt kann für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion ≥ 14 kg bis < 12 Jahre kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

Literaturverzeichnis

- 1 European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 11.1. October 2022. [Zugriff: 20.06.2023]. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
- 2 Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV infection. Adherence to Antiretroviral Therapy in Children and Adolescents with HIV. April 2023. [Zugriff: 20.06.2023]. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/adherence-antiretroviral-therapy-children-and-adolescents-living-hiv>.
- 3 Judd et al. Factors associated with nonadherence to antiretroviral therapy among young people living with perinatally acquired HIV in England. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2020;31(5):574-586.
- 4 Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichischen Leitlinien der antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Stand 03/2019. [Zugriff: 20.06.2023]. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion-bei-kindern-und-jugendlichen>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juli 2023

von 14.30 Uhr bis 15.03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Stryewski

Frau Dr. Schneider

Frau Kirchner

Frau Bode

Angemeldete Teilnehmende der **Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft e. V. (DAIG)**:

Frau Dr. Feiterna-Sperling

Angemeldeter Teilnehmender des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Pelz

Frau Herr Dr. Pelz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Mattern

Frau Dransfeld

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Klee

Herr Wohlrab

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Montag, Anhörungstag, jetzt erneut Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in Kombination zur Behandlung von Infektionen mit HIV bei Kindern ≥ 14 kg bis unter 12 Jahre.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Mai 2023, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: ViiV Healthcare als pharmazeutischer Unternehmer, als Fachgesellschaft die Deutsche AIDS Gesellschaft, als Verbände der vfa und der BPI und als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie, Gilead Sciences und MSD Sharp & Dohme.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer ViiV Healthcare müssten anwesend sein Frau Stryewski, Frau Dr. Schneider, Frau Kirchner und Frau Bode, für die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutschen AIDS Gesellschaft Frau Dr. Feiterna-Sperling, für den BPI Herr Dr. Wilken, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Pelz und Frau Rettelbach, für Gilead Sciences Herr Mattern und Frau Dransfeld, für AbbVie Deutschland Herr Dr. Klee und Herr Wohlrab und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung, des Dossiers und den Wirkstoff einzugehen, den wir schon kennen. Dann würden wir, sofern gewünscht, vonseiten der Bänke oder Patientenvertretung Fragen stellen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Bode, bitte.

Frau Bode (ViiV Healthcare): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich danke für die Einleitung. Bevor ich mit dem Inhaltlichen starte, möchte ich uns kurz vorstellen. Für ViiV sind heute Nadine Stryewski, die Leiterin des Bereichs Market Access, Martha Schneider aus der Medizin und Manuela Kirchner aus der Rechtsabteilung hier. Mein Name ist Martina Bode, ich arbeite ebenfalls im Bereich Market Access.

Wir möchten gern zu zwei Themen Stellung nehmen: zuerst zur aktuellen Nutzenbewertung von Triumeq und danach zum Entwurf des G-BA zur Benennung der Kombinationstherapie.

Triumeq ist bekannt; denn es ist seit 2014 auf dem Markt. Es besteht aus den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin. Durch die aktuelle Zulassungserweiterung können jetzt auch Kinder ab 14 Kilogramm von Triumeq profitieren. Triumeq steht als Filmtablette und als Tablette zur Herstellung der Suspension zur Verfügung. Damit ist es das einzige vollständige Therapieregime für Kinder, das in einer Fixkombination in kindgerechter Darreichungsform vorliegt.

Das ist für betroffene Kinder und deren Eltern eine enorme Erleichterung. Der große Vorteil ist, dass die Therapie dadurch nicht nur einfach gewichtsabhängig dosiert werden, sondern vor allem einfach eingenommen werden kann, übrigens wieder mit angenehmen Erdbeer-Sahne-Geschmack. Das spielt für die Akzeptanz der Therapie eine wichtige Rolle. Triumeq wird einmal am Tag und unabhängig von Nahrung eingenommen. Weitere Vorteile sind die hohe Wirksamkeit, die gute und bekannte Verträglichkeit, die hohe Resistenzbarriere und das geringe Wechselwirkungspotenzial. Außerdem besteht es aus den in relevanten Leitlinien für Kinder empfohlenen Wirkstoffen.

Mit all diesen genannten Vorteilen adressiert Triumeq den hohen therapeutischen Bedarf bei HIV-infizierten Kindern und das insbesondere in Bezug auf die gerade erwähnte kindgerechte Darreichungsform. Wir sehen daher für Triumeq einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Jetzt möchte ich auf den Entwurf des G-BA zur Benennung von Kombinationstherapien für Triumeq eingehen und vorausschicken, dass die Therapie zur Behandlung einer HIV-Infektion gemäß Leitlinien immer aus einer Kombinationstherapie von mindestens zwei bzw. drei Wirkstoffen besteht. Erst dieses Therapieregime aus mehreren Wirkstoffen ermöglicht die effiziente und langfristige Suppression der Viruslast, die bekanntermaßen das oberste Ziel der HIV-Therapie ist.

Das Therapieregime kann dabei aus einer Fixkombination oder einer offenen Kombination gebildet werden. Triumeq ist ein vollständiges Therapieregime aus drei Wirkstoffen in Form einer Fixkombination. Der G-BA hat für Triumeq sowohl Tivicay als auch Genvoya und Biktarvy als mögliche Kombinationstherapien benannt. Dem möchten wir eindeutig widersprechen. Dazu möchte ich auf drei Aspekte eingehen:

Erstens. Für Triumeq ist durch die Zulassung keine Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet positiv erlaubt. Allein schon deshalb steht eine Kombinationsbenennung für Triumeq im Widerspruch zu den hier relevanten gesetzlichen Regelungen des SGB V. Der G-BA benennt für Triumeq offensichtlich alle neuen Arzneimittel als Kombipartner, die eine Überschneidung im zugelassenen Anwendungsgebiet haben. Dieses Vorgehen ist gesetzeswidrig und muss aus unserer Sicht zwingend korrigiert werden.

Gegen das Vorgehen des G-BA spricht im Übrigen auch, dass für Triumeq eine Befreiung vom Abschlag durch einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen dieser Kombination nicht zum Tragen kommen kann, und zwar einerseits, weil die geforderten Studien sowohl unter medizinischen als auch ethischen Aspekten nicht vorliegen können, und andererseits, weil für die vom G-BA benannten Kombinationen keine Nutzenbewertung vorgesehen ist.

Ich komme zum zweiten Punkt: Der G-BA gibt in seinem Entwurf lediglich an, im Rahmen der Benennung von Kombinationen die Fachinformation geprüft zu haben. Es bleibt für uns völlig unklar, zu welchen Schlussfolgerungen er gekommen ist. Schauen wir uns die jeweiligen Fachinformationen von Triumeq, Genvoya und Biktarvy an, wird Folgendes deutlich: Eine Kombination von Triumeq mit Emtricitabin-haltigen Produkten, zu denen Biktarvy und Genvoya zählen, ist nicht empfohlen, und sowohl für Genvoya als auch für Biktarvy ist eine Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln laut Fachinformation sogar explizit ausgeschlossen.

Zu Tivicay möchte ich klarstellen, dass es sich hier um eine Dosisanpassung von Dolutegravir handelt. Diese muss bei gleichzeitiger Anwendung von Triumeq mit sogenannten starken Enzyminduktoren erfolgen. Dadurch ist sichergestellt, dass es zu keiner Unterbrechung der HIV-Therapie oder zu einem Therapiewechsel kommen muss. Tivicay ist damit ebenso keine Kombinationstherapie im Sinne des Gesetzes.

Ich komme zum dritten Punkt: Der G-BA führt aus, dass der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Benennung der Kombinationen unberücksichtigt geblieben ist. Das führt im Fall von Triumeq zu medizinisch vollkommen abwegigen Benennungen. Die Gabe von Triumeq oder Genvoya oder Biktarvy allein stellt schon eine vollwertige HIV-Therapie dar, die die Viruslast effektiv supprimiert. Die Gabe von mehreren vollständigen Therapieregimen entbehrt jeglicher medizinischer Grundlage und steht im Widerspruch zu den Empfehlungen der Leitlinien.

Ohne weiteren positiven Effekt auf die Virussuppression würden entsprechende Kombinationen zu stark erhöhten Wirkstoffmengen und damit zu einer Übertherapie führen. Wir sprechen hier – das muss man sich vor Augen halten – von der gleichzeitigen Gabe von sechs bis zehn Wirkstoffen, und das bei Kleinkindern.

Abschließend möchte ich zusammenfassen, dass aus unserer Sicht die Benennung von Tivicay, Genvoya und Biktarvy als Kombinationspartner für Triumeq nicht nur intransparent und

medizinisch abwegig, sondern vor allem gesetzeswidrig ist. Von daher halten wir eine Korrektur für zwingend notwendig. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bode. Ob es unzweckmäßig ist, darüber können wir uns unterhalten. Ob es gesetzeswidrig ist, das wird man sehen müssen; denn die Frage ist: Was ist eine potenzielle Kombinationstherapie? Ist eine Kombinationstherapie rein theoretisch jenseits der Zweckmäßigkeit möglich, wenn die Kombination bei der Zulassung nicht ausdrücklich ausgeschlossen ist? Sie sagen, in bestimmten Konstellationen sei das hier der Fall. Oder ist dann zumindest theoretisch bei einer Nichtzulassung als Monotherapie oder hier als Dreierkombination die Möglichkeit einer Kombination gegeben, die dann erst Abschlüsse auslöst, wenn es konkret zur Verordnung kommt? Da sind wir uns einig. Wenn zwei oder drei gleichwertige Therapieregime nebeneinandergesetzt würden, gilt nicht mehr das Prinzip viel hilft viel, sondern viel oder zu viel führt irgendwann finalen Endpunkt Tod.

Insofern sind wir uns bei der Frage der Beurteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einig; deshalb auch dieser Disclaimer. „Stand der medizinischen Erkenntnisse ist nicht berücksichtigt“ soll so viel bedeuten: Mögliche Kombinationen, die hier benannt worden sind, wären nicht nur irrational, sondern möglicherweise haftungsrechtlich für den Verordner relevant, der sie aufschreibe.

Die Frage, wie das rechtlich zu bewerten ist, habe ich heute schon zum dritten Mal gehört. Vor diesem Hintergrund freue ich mich auf die Anhörung am 28. August 2023, wenn wir versuchen, etwas intensiver über die Benennung von Kombinationsarzneimitteln zu sprechen. Wir nehmen das zur Kenntnis, was Sie gesagt haben, dass es völliger Irrsinn wäre – ich verwende bewusst das Wort „Irrsinn“ –, die hier in Rede stehende Dreierkombination noch einmal in Kombination mit einer anderen Zwei- oder Dreifachkombination einzusetzen. Darüber brauchen wir uns an der Stelle nicht zu unterhalten. Die Frage der Rechtswidrigkeit ist eine andere Frage, zweckmäßig ist es auf alle Fälle nicht. Deshalb können wir jetzt über die Inhalte diskutieren.

Herr Rasch, ich nehme an, Sie nehmen wieder Bezug auf das, was Sie bei der vorletzten Anhörung gesagt haben. Das haben wir bei der letzten Anhörung auch nicht zu Protokoll genommen. Der vfa hat das eben auch kritisiert – nur damit Sie insoweit informiert sind, Frau Bode – und darauf hingewiesen, dass er das auch von der Systematik der Kombinationsabschlüsse her als nicht gedeckt ansieht. Dann haben wir das jetzt schon zu Protokoll genommen.

Meine Frage ist eine Frage an Frau Dr. Feiterna-Sperling: Wie hoch schätzen Sie in Deutschland den Anteil der therapienaiven Kinder ab 14 Kilogramm in der Altersgruppe unter 6 Jahren, 6 bis 12 Jahre sowie die therapieerfahrenen Kinder, jeweils die Anzahl über 14 Kilogramm, bis unter 12 Jahre mit HIV-1 ein? Kann man das irgendwie quantifizieren, weil wir damit gewisse Probleme haben?

Frau Dr. Feiterna-Sperling (PAAD + DAIG): Vielen Dank. Ich freue mich, dass ich an dieser Stelle dazu Stellung nehmen kann. Zunächst muss man sagen, dass wir über die Zahlen bezüglich HIV-positiver Kinder in Deutschland nicht viel wissen. Wenn man sich die Daten des Robert-Koch-Instituts ansieht, werden Kinder kaum berücksichtigt. Es werden immer etwa 500 Kinder mit HIV angegeben, das heißt bis zum Alter von 14 Jahren. Wir wissen aus einer internen Ermittlung, dass die Zahl wesentlich höher ist.

In ältere Berechnungen kam die epidemiologische Änderung durch den Ukraine-Krieg nicht hinein. Damit haben wir vieles neu lernen müssen. Wir wissen, dass die Epidemiologie in der Ukraine anders aussieht als in Deutschland. Wir sind bisher immer von Kindern in der Zahl von etwa 750 bis 800 ausgegangen. Nun wissen wir, in der Ukraine allein wird geschätzt, dass wir dort knapp 3.000 Kinder haben, die mit HIV infiziert sind. Wir wissen, dass über eine Million Menschen aus der Ukraine mit einem hohen Anteil von Frauen und Kindern seit Ausbruch des Krieges nach Deutschland gekommen ist.

Aus meiner persönlichen Erfahrung kann ich sagen, dass wir innerhalb des letzten Jahres immerhin sechs Neuinfektionen identifizieren konnten. Davon war eines ein Säugling. Kinder in der angesprochenen Gruppe bis zu 12 Jahren waren die restlichen fünf Kinder. Das heißt, wir sprechen von einer sehr kleinen Zahl. Unser Kredo ist: Wenn Kinder identifiziert werden, sie sofort zu behandeln. Kinder werden immer über die Mutter-Kind-Transmission infiziert. Standard ist die Testung in der Schwangerschaft. Wenn wir einen Säugling als HIV-positiv identifizieren, wird sofort behandelt. Im normalen klinischen Alltag werden Kinder bereits im Säuglingsalter behandelt.

Allerdings muss man sagen, sie können nicht immer mit dem Therapieziel, eine vollständige Suppression der Viruslast zu erreichen, suffizient behandelt werden. Das liegt daran, dass wir nur begrenzt Medikamente zur Verfügung haben. Das heißt, wenn Sie von mir eine konkrete Prozentzahl für die Anzahl an therapienaiven Kindern ab zwei Jahren haben wollen, ist die sicher klein. Ich denke, das wären vielleicht von allen, die diagnostiziert werden – – Wenn es 5 Prozent sind, ist es viel.

Die epidemiologischen Zahlen aus der Ukraine, wobei wir den Eindruck haben, dass da viele Kinder nicht diagnostiziert sind – – Wir wissen nicht, ob wir jetzt nicht auch in Deutschland eine erhebliche Dunkelziffer haben. Von daher sind wir sehr glücklich, wenn wir Kombinationstherapien haben.

In meiner schriftlichen Stellungnahme habe ich erwähnt: Ja, wir haben viele potente Substanzen. Die meisten müssen, je jünger das Kind ist, einzeln verabreicht werden, oft zweimal am Tag. Was nur als Substanz dasteht, bedeutet im klinischen Alltag oft, dass es vielleicht eine Substanz ist, die nicht gut schmeckt, die den Kindern von der Konsistenz her unangenehm ist. Es ist für Eltern oft schwierig, die Medikamente zu verabreichen. Das A und O ist die Adhärenz. Das ist in Studien gut belegt. Die Adhärenz lässt sich durch Substanzen verbessern, die einfach zu verabreichen sind, möglichst einmal am Tag. Viele Kinder können mit zwei Jahren noch keine Tabletten schlucken. Das heißt, alles, was dispergierbar ist, ist hervorragend. Die Adhärenz ist entscheidend. Von daher muss ich sagen, sind wir als Kliniker hochbegeistert, wenn wir Fixdosiskombinationen haben, was wir bisher nur für ältere Kinder zur Verfügung hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Feiterna-Sperling. – Ich schaue in die Runde. Gibt es seitens der Bänke, des IQWiG, der Patientenvertretung Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, danach Herr Rasch vom vfa. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist in irgendeiner Form geplant, in Zukunft doch noch vergleichende Daten zu erheben? Für die Erwachsenen hatten wir das Medikament 2014 in der Bewertung. Da haben wir einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Das war damals aber eine andere Vergleichstherapie, als die, die jetzt vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die Kinder bestimmt wurde. Deshalb ist ein Evidenztransfer außerhalb jeder Diskussion. Natürlich wären auch bei den Kindern vergleichende Daten hilfreich. Daher nur die Frage, was in die Richtung noch geplant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bode, können Sie dazu etwas sagen? Ich habe Sie eben so verstanden, dass Sie gesagt haben, hier sind Studien aus ethischen Gründen limitiert. Aber vielleicht habe ich das falsch aufgefasst. Frau Bode, bitte.

Frau Bode (ViiV Healthcare): Vergleichende Daten wird es dazu nicht geben. Aber meine Kollegin aus der Medizin, Martha Schneider, kann sicherlich etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schneider.

Frau Dr. Schneider (ViiV Healthcare): Vielen Dank für die Frage. Ich wollte abwarten, ob Frau Bode etwas dazu sagen will. Wir haben in einem gewissen Grade vergleichbare Daten aus der IMPAACT-Studie. Das ist eine einarmige Studie. Da haben wir keinen Vergleich. Wir haben die ODYSSEY-Daten, in denen zumindest Tivicay, also Dolutegravir, mit Standard of care

verglichen wurde. Wir wissen leider nicht, wie viele der Kinder dort Triumeq oder die Kombi Dolutegravir plus Abacavir und Lamivudin bekommen haben.

Wie Sie schon richtig gesagt haben, Herr Professor Hecken: Es ist ein standardisiertes Vorgehen, dass man von den Daten der Erwachsenen auf die Kinder schließt, weil man diese Population keiner groß angelegten Studie aussetzen will. Man konnte über die IMPAACT 2019 sehen, dass zumindest die Pharmakokinetik der der Erwachsenen entspricht. Damit lässt sich ableiten, dass die Wirksamkeit gleich ist oder dem entspricht, was man von den Erwachsenen kennt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat hat den entscheidenden Punkt angesprochen. Vielleicht können Sie darauf eingehen. Wir haben die Bewertungen für die Erwachsenen gegen eine andere zVT. Wir haben in den letzten Jahren Gott sei Dank mehrere sehr gute Therapiesprünge erlebt. Wenn ich jetzt eine andere zVT habe, ist ein Evidenztransfer hochproblematisch, den wir ansonsten gerade bei diesen kleineren Kindern immer ernsthaft in Erwägung ziehen. Aber Sie kennen die letzten Bewertungen, bei denen wir gesagt haben, wir haben jetzt andere Therapieregime, die wir Gott sei Dank miteinander vergleichen. Das führt in letzter Konsequenz zu Problemen beim Evidenztransfer. – Entschuldigung, wenn ich unterbrochen habe, Frau Schneider, aber ich glaube, das ist ein Gesichtspunkt, der wichtig ist. Auf den sollten Sie eingehen.

Frau Dr. Schneider (ViiV Healthcare): Das mache ich gerne. Ich kann konkret sagen, es sind derzeit von unserer Firma keine weiteren Vergleichsstudien geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch vom vfa.

Herr Dr. Rasch (vfa): Das wurde schon in der ersten Anhörung heute gesagt, deshalb zum Abschluss den Tages noch einmal für das Protokoll, ohne mich zu wiederholen: Rechtlich haben wir offensichtlich unterschiedliche Auffassungen. Dass einige dieser Benennungen medizinisch alles andere als sinnvoll sind, haben Sie selbst gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich wiederhole das ausdrücklich.

Herr Dr. Rasch (vfa): In diesem konkreten Fall ist es ein eklatantes Beispiel, das zusätzlich gemäß der Fachinformation ausgeschlossen wäre, aber auch medizinisch, das gerade bei der Therapie bei Kindern keinen Sinn ergeben würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber wir haben es eben bei Empagliflozin und Dapagliflozin. Empagliflozin und Dapagliflozin beim gleichen Patienten gemeinsam zu verordnen, wäre genauso ein Problem wie hier. Aber Entschuldigung.

Herr Dr. Rasch (vfa): Genau. Jedenfalls will ich nur darauf hinaus, dass sich der G-BA mit diesem Disclaimer, dass der Stand medizinischer Erkenntnisse nicht regelhaft geprüft wird, außerhalb der Verantwortung hält. Aber das ist für die Signalwirkung nach außen alles andere als glücklich. Hier besteht aus unserer Sicht noch Verbesserungsbedarf. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. Wir sehen den auch. Ich sage, der G-BA hält sich normalerweise nicht außerhalb der Verantwortung, weil wir immer gezwungen werden, zu entscheiden. Irgendwann wird das geprüft werden müssen. Deshalb machen wir das am 28. August 2023. Dann wollen wir uns ein Stück weit Orientierung für die Zukunft holen. – Jetzt will Herr Wilken das wahrscheinlich auch zu Protokoll geben. Herr Wilken.

Herr Dr. Wilken (BPI): Die Kritik ist die gleiche. Ich will auf einen Punkt etwas vertieft eingehen, den Frau Bode kritisiert hat und der aus meiner Sicht deutlich macht, wie problematisch diese Sichtweise ist. Das ist die Befreiung. Das heißt, wenn Sie das in dieser Form aus rechtlichen Gründen jetzt so benennen, dann ist es so, dass in den Fällen, in denen solche Verordnungen, aus welchen Gründen auch immer, in Konsistenz oder Konsequenz miteinander erfolgen und man sich davon möglicherweise im Weiteren befreien lassen möchte, die Daten für solche Befreiungsanträge fehlen, weil es dazu keine Studien gibt. Das heißt, was hier passiert ist, ist, dass ohne Studienlage so eine Benennung erfolgt, aber

gesetzlich für die Befreiung genau diese Studienlage, also vergleichende Studien, gefordert sind. Das ist aus meiner Sicht ein deutlicher Hinweis darauf, dass das, was jetzt hier passiert, so nicht gemeint sein kann und letztendlich auch nicht aufeinander aufbauend sinnvoll ist. Aufgrund der Befreiungssituation und der Anforderungen, die dort genannt sind, müssten eigentlich nur solche Produkte miteinander kombiniert von Ihnen benannt werden dürfen, für die es eine entsprechende Datenlage gibt, die sich aus der Zulassungssituation positiv ergibt und nicht so negativ, dass man sagt, alles, was, nicht explizit verboten ist, ist erlaubt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wilken, die Diskussion haben wir am Anfang geführt. Wir hatten zunächst eine relative Einengung, indem wir gesagt haben, wir gehen davon aus, dass Kombinationsabschläge nur in den Fällen relevant werden, in denen es Bezug nehmende Zulassungen gibt. Das scheint beim Gesetzgeber nicht die herrschende Meinung gewesen zu sein. Deshalb haben wir das erweitert.

Dann ist die Frage: Wie tief kann eine Prüfung gehen, wenn wir keine Bezugnahmen in Zulassungen mehr haben? Was vielleicht noch möglich wäre, weil es hier erwähnt wurde, wäre, ausdrückliche Kombinationsausschlüsse herauszusuchen. Aber was am Ende des Tages in der Versorgungsrealität möglicherweise miteinander kombiniert wird und ob das sinnhaft ist, würde diesen Rahmen hier sprengen. Die entscheidende Frage ist: Es muss zuerst zur Verordnung kommen, dann wird erst die Frage gestellt: Ist der Kombinationsabschlag da oder nicht?

Wir haben es eben von Frau Feiterna-Sperling gehört. Gerade wenn wir es mit dieser kindlichen Population zu tun haben, setzt man im Sinne einer sich in der Wirkung möglicherweise ins Unermessliche potenzierenden Kombination keine vier, fünf Wirkstoffe aufeinander. Das wäre Körperverletzung.

Vor diesem Hintergrund ist die theoretische Diskussion, die wir hier führen, unendlich interessant. Sie wird aber erst relevant, wenn es tatsächlich zur Verordnung kommt, die Kasse das Rezept bekommt und dann einen Kombinationsabschlag erhebt. Spätestens da würde die Sinnlosigkeit oder die Sinnhaftigkeit der Kombination geprüft. Am 28. August 2023 hören wir zu der Frage an, wie wir verfahrensordnungsmäßig und geschäftsordnungsmäßig mit den Dingen umgehen. Ich hoffe, dass wir dann eine Glättung hinbekommen. Ansonsten müssen wir schauen, ob man das nicht im Gesetz vielleicht doch noch konkretisieren könnte, dass zu mindestens solche Absurdistan-Kombinationen am Ende des Tages nicht aufgeschrieben werden. Deshalb machen wir den Disclaimer. Wir wissen auch, wann es die Grenze des Rationalen überschreitet. Das ist teilweise irrational. Wir haben es jetzt zweimal zu Protokoll genommen.

Hat noch jemand eine Frage? PatV? Bänke? – Keiner. Bei HIV ist immer die Frage – über Evidenztransfer haben wir gesprochen –, ob es neue Daten gibt. Patientenzahlen, haben wir gehört, sind nur schwer einschätzbar.

Dann gebe ich Ihnen, wenn Sie es wünschen, Frau Bode, die Möglichkeit, noch einmal kurz zusammenzufassen. Dann können wir die Anhörung beenden.

Frau Bode (Viiv Healthcare): Ich fasse gern noch einmal die für uns wichtigsten Punkte zusammen. Wir haben gehört, dass es eine Herausforderung ist, Kinder mit HIV-Infektion zu behandeln. Wir haben ebenfalls gehört, dass Triumeq eine wichtige Therapieoption ist. Das ergibt sich aus den genannten zahlreichen Vorteilen.

Ich möchte noch einmal auf die kindgerechte Darreichungsform, auch den angenehmen Geschmack eingehen; denn Triumeq ist das einzige vollständige Therapieregime für Kinder, das es in dieser erwähnten Fixkombination als dispergierbare Tablette gibt. Dadurch kann es von Kindern sehr einfach eingenommen werden.

Damit komme ich zu den benannten Kombinationstherapien für Triumeq, über die wir gesprochen haben. Ich möchte an dieser Stelle noch einmal bekräftigen, was ich eingangs

sagte, nämlich dass für Triumeq die Benennung aller drei Arzneimittel, nämlich Tivicay, Genvoya und Bictegravir, aus unserer Sicht gesetzeswidrig ist. Wir haben dazu eine unterschiedliche Auffassung. Triumeq ist bereits eine vollständige Therapie. Durch die Zulassung ist für Triumeq keine Kombinationstherapie im Anwendungsgebiet positiv erlaubt. Allein deshalb steht aus unserer Sicht eine Kombinationsbenennung im Widerspruch zu den relevanten gesetzlichen Regelungen.

Wie wir in der Diskussion ausführlich gehört haben, steht die Kombinationsbenennung auch im Widerspruch zu den Fachinformationen und entbehrt vor allem jeder medizinischen Rationale. Von daher muss der Entwurf des G-BA aus unserer Sicht, wie ich gesagt habe, unbedingt korrigiert werden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank insbesondere an die klinische Expertin. Wir werden das selbstverständlich noch einmal diskutieren und wägen, was hier besprochen worden ist. Ich bedanke mich bei Ihnen und beende damit die Anhörung. Schönen Resttag für alle Beteiligten. Danke.

Schluss der Anhörung: 15:03 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-016 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Stand: April 2022

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

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern ≥ 14 kg bis < 12 Jahre

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Dolutegravir (nAWG) <i>(Beschluss vom 15.07.2021)</i> Cobicistat <i>(Beschluss vom 1. Oktober 2020)</i> Dolutegravir/Lamivudin <i>(Beschluss vom 06. Februar 2020)</i> Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (nAWG) <i>(Beschluss vom 5. Juli 2018)</i> Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) <i>(Beschluss vom 3. Mai 2018)</i> Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid <i>(Beschluss vom 16. März 2018)</i> Dolutegravir (nAWG) <i>(Beschluss vom 21. September 2017)</i> Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirafenamid <i>(Beschluss vom 5. Januar 2017)</i> Emtricitabin/Tenofovirafenamid <i>(Beschluss vom 3. November 2016)</i> Rilpivirin (nAWG) <i>(Beschluss vom 16. Juni 2016)</i> Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid <i>(Beschluss vom 16. Juni 2016)</i> Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin <i>(Beschluss vom 19. März 2015)</i> Dolutegravir <i>(Beschluss vom 7. August 2014)</i></p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dolutegravir/Abacavir /Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> „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.“
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 wurden (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Ziagen: 01/2021]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofoviridisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 33 mg/g Granulat wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher im Alter von 2 bis < 6 Jahren und über 6 Jahren, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. [...] Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungs-historie der einzelnen Patienten basieren. [Stand FI Viread Granulat: 01/2021]</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Monaten und darüber, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapie-versagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein. [Stand FI: 06/2020]</p>
<p>NNRTI – nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</p>	
<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>Nevirapin-Hormosan ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin-Hormosan gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 11/2019]</p>
<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten angezeigt, die mindestens 3,5 kg wiegen. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von < 50 Zellen/mm³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der SUSTIVA enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1 [Stand FI Sustiva: 02/2019]</p>
<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence®</p>	<p>Etravirin in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen Etravirin in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 04/2020]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®	Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Anwendung von EDURANT soll anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.[Stand FI: 12/2019]
PI – Proteaseinhibitoren	
Ritonavir (RTV) J05AE03 generisch	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt. [Stand FI Norvir: 07/2020]
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI Telzir Suspension: 03/2020]
Atazanavir (ATV) J05AE08 generisch	Reyataz Pulver zum Einnehmen in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Kindern ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Die Entscheidung für Reyataz sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Reyataz Pulver: 08/2020]
Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®	Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird angewendet zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Kindern von 2 bis 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Aptivus leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI 07/2020]
Darunavir (DRV) J05AE10	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körper-

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	<p>gewicht .PREZISTA zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren), die mindestens 40 kg wiegen). Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Arzneimitteln zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten. [Stand FI Prezista Suspension: 09/2020]</p>
Integrase-Inhibitoren	
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen , die mindestens 3 kg wiegen. [Stand FI: 01/2021]
Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®	Isentress ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2) Empfohlene Dosis für Isentress Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Kautabletten für Kinder ab 4 Wochen und jugendliche Patienten mit einem Gewicht von 3 bis 25 kg. [Stand FI: 03/2021]
Andere antivirale Mittel	
Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®	Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten , die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Fuzeon darf bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen. [Stand FI: 10/2018]
Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®	Celsentri ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 09/2020]
Andere therapeutische Mittel	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cobicistat V03AX03 Tybost®	Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von: mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.) [Stand FI: 05/2020]
----------------------------------	--

Kombinationen antiviraler Mittel

Zidovudin/Lamivudin (ATZ/3TC) J05AR01 generisch	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2). Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir beträgt 1 Tablette zweimal täglich. Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 21 kg und 30 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette am Morgen und eine ganze Tablette am Abend. Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis 21 kg: Die empfohlene Dosis für Combivir zum Einnehmen beträgt eine halbe Tablette zweimal täglich. [Stand FI Combivir: 12/2020]
--	---

Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 generisch	Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Kivexa: 01/2021]
---	---

Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 generisch	Truvada wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI Truvada: 04/2021]
--	---

Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®	Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 05/2021]
--	--

Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 14 Tagen und älter angezeigt. Bei bereits mit Protease-Hemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten
---	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

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

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

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-016 (Dolutegravir (DTG)/Abacavir (ABC)/Lamivudin (3TC))

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. März 2022

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren (therapienaive und therapieerfahrene), die mindestens 14 kg wiegen

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

2 Systematische Recherche

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

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein CR identifiziert werden

3.2 Systematische Reviews

Szpak R et al., 2021 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Pediatric patients living with HIV/AIDS.

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

- AEs or discontinuation due to AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed and Scopus (last updated May 2021)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale and Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 articles (RCTs) and 5500 individuals

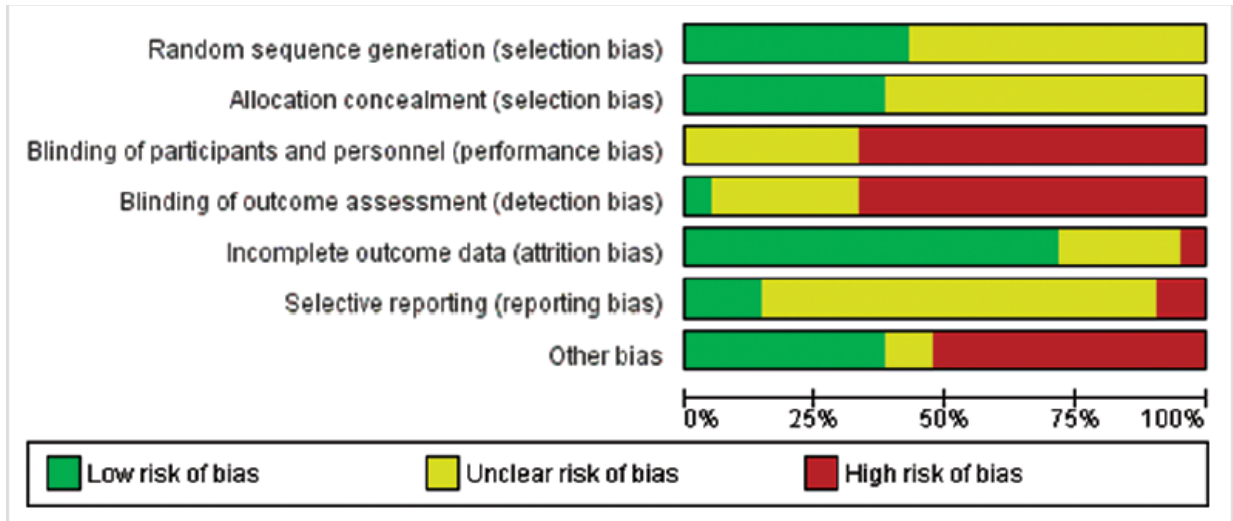
Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

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



Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

3.3 Leitlinien

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

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

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

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

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

Zielsetzung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

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

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

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

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

Sonstige methodische Hinweise

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

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

Empfehlungen

First-line ART drug regimens

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

1. A dolutegravir (DTG)-based regimen is recommended as the preferred first-line regimen for people living with HIV initiating ART. (conditional recommendation)

- Adults and adolescents (*moderate-certainty evidence*)
- Women and adolescent girls of childbearing potential (*very-low-certainty evidence*)
- Infants and children with approved DTG dosing (*low-certainty evidence*)

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

Other remarks

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

Supporting Evidence

Adults and adolescent:

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

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

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

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

Neonates and children:

The safety, tolerability, efficacy and favourable pharmacokinetics of DTG for children older than six years have been demonstrated in the short term (21-24). However, there is limited experience with DTG use for children younger than six years. Preliminary pharmacokinetic data from an ongoing trial involving children (25) support using a simplified dosing approach of 50-mg adult dosage for children weighing 25 kg or more. Similarly to lopinavir/ritonavir (LPV/r), DTG overcomes the high level of pretreatment NNRTI resistance, and a recent cohort study (26) shows that DTG can achieve good viral suppression for children older than six years and weighing more than 15 kg and is safe and tolerable outside of a randomized controlled trial setting. Appropriate weight-based dosing for children younger than six years and weighing less than 15 kg is being identified, with approved dosing expected in late 2019.

[...] Because comparative evidence is lacking between DTG and the current standard of care in children (EFV for children older than three years and LPV/r for children younger than three years), data were extrapolated from studies involving adults. In the adult data analysis, DTG was superior to a LPV/r-based regimen in terms of viral suppression at 48 and 96 weeks, discontinuation and emergent serious adverse events and adverse events indirect comparison. For these reasons, the Guideline Development Group agreed that DTG should be recommended as the preferred first-line regimen for children for whom an approved DTG dosing exists (with the certainty of the evidence rated as low because of extrapolation from studies involving adults).

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

Supporting Evidence

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

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

Despite its overall higher efficacy compared with the standard of care, RAL is known to have a lower genetic barrier to developing resistance compared with other integrase inhibitors (11,33). The Guideline Development Group raised concerns regarding the potential for suboptimal viral suppression and the potential risk of selection for resistance to integrase inhibitors in the context of a partly active NRTI backbone resulting from the presence of pretreatment resistance to NRTIs, which has been documented in up to 20 % of ART-naïve infants and young children (8). In addition, the WHO 2016 recommendation for using twice-daily administration of DTG after failure of RAL-containing regimens makes using RAL less optimal in first-line ART unless no other effective options exist. For neonates, the lack of robust alternative options supports using RAL in first-line ART as the risk–benefit balance differs from that for its use for older infants and children, who can use LPV/r solid formulations. For these reasons, the Guideline Development Group concluded that RAL for neonates should be preferred, whereas RAL can only be considered an alternative first-line regimen for infants and children until data for appropriate DTG dosing become available.

Tabelle 1: Preferred and alternative first-line regimens

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

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

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

c For age and weight groups with approved DTG dosing.

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

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

f If starting after 2 weeks of age.

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

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

Methodischer Hinweis

Die Leitlinienempfehlungen wurden zuletzt im Jahr 2019 aktualisiert. Die Inhalte der aktualisierten Leitlinie wurden allerdings nur als Policy Brief und nicht als Langfassung mit

einem Kapitel zu Methoden der Leitlinienerstellung und einer Verknüpfung der Empfehlungen mit der jeweils zugrundeliegenden Evidenz veröffentlicht.

1. Dolutegravir (DTG) in combination with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) backbone is recommended as the preferred first-line regimen for people with HIV initiating ART.
 - Adults and adolescents^b (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*)
 - Infants and children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
2. Efavirenz at low dose (EFV 400 mg) in combination with an NRTI backbone is recommended as the alternative first-line regimen for adults and adolescents living with HIV initiating ART^c (*strong recommendation, moderate certainty evidence*)
3. A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as the alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)

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

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

Tabelle 2: Preferred and alternative first-line ART regimens

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

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

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

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

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

d For age and weight groups with approved DTG dosing.

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

f For age and weight groups with approved TAF dosing.

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

Second-line ART drug regimens

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

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

Supporting Evidence

Adults and adolescents:

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

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

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

Children:

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

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

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

Tabelle 3: Summary of sequencing options for first, second and third-line ART regimens for adults (including pregnant women and adolescent girls) and children

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

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

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

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

d ATV/r can be used as an alternative to LPV/r among children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of a ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.

e This applies to children for whom approved DTG dosing is available. RAL should remain the preferred second-line regimen for the children for whom approved DTG dosing is not available (Annex 3).

f ATV/r or LPV/r should remain the preferred second-line treatment for the children for whom approved DTG dosing is not available. This applies to children for whom approved DTG dosing is available.

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

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

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

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

Methodischer Hinweis

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

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

Tabelle 4: Preferred and alternative second-line ART regimens

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

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

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

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

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

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

e The European Medicines Agency currently only approves DTG for children weighing at least 15 kg and more widely for children weighing more than 20 kg who can take adult 50- mg film-coated tablets. Studies are ongoing to determine dosing for younger children, with approval expected in early 2020, but the 2016 WHO recommendations for second-line ART still hold (PI-based for children for whom NNRTIs have failed and RAL for children for whom LPV/r has failed). TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in children weighing at least 25 kg.

f ATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of the ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.

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

Referenzen:

2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 29 July 2018).

8. Jordan MR, Penazzato M, Cournil A, Vubil A, Jani I, Hunt G, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance in African infants and young children newly diagnosed with HIV: a multicountry analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:2018-2025.

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

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

11. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev* 2015;17:56-64.

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

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

18. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 3. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en>, accessed 29 July 2018).

21. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1207-1213.

22. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-26 February 2016, Boston, MA, USA.

23. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S, et al. Pharmacokinetics and placental transfer of elvitegravir, dolutegravir, and other antiretrovirals during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02213-16.

24. Ruel T, Acosta E, Singh RP, Alvero C, George K, Popson S, et al. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 3-16 February 2017, Seattle, WA, USA.

25. Turkova A, Bollen P, Kaudha E, Chidziva E, Lugemwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected African children weighing \geq 25kg after switching to 50mg film-coated dolutegravir tablets in the ODYSSEY trial. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.

26. Collins I, Crichton S, Gibb D, Judd A, On behalf of the CHIPS Steering Committee. Safety and effectiveness of dolutegravir (DTG) in children and adolescents with HIV in the UK/Ireland. 10th International Workshop on HIV Pediatrics, 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.

27. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis* 2014;58:413-422.

28. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2015;4:e76-e83.

29. Rizk ML, Du L, Bennetto-Hood C, Wenning L, Teppler H, Homony B, et al. Population pharmacokinetic analysis of raltegravir pediatric formulations in HIV-infected children 4 weeks to 18 years of age. *J Clin Pharmacol* 2015;55:748-756.

30. Clarke DF, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, Smith B, et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 13-16 February 2017, Seattle, WA, USA.

31. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B, et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother* 2016;28:337-340.

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

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

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

Methodischer Hinweis

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

Zielsetzung

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

Methodik

Die Empfehlungsstärken sind wie folgt festgelegt:

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

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

Empfehlungen

Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie

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

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

Studienarmen [31]. Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTIs traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTIs.

Bei Erwachsenen sind aktuell drei INIs (Dolutegravir [DTG], Raltegravir [RAL], Elvitegravir [ELV]) für die ART bei Therapie-naiven HIV-Infizierten zugelassen. Aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, des geringen Risikos von Medikamenteninteraktionen und der guten Verträglichkeit wurde diese Substanzgruppe in den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für Erwachsene als Bestandteil des bevorzugten initialen Therapieregimes aufgenommen [32].

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

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

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

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

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

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

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

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

Empfehlungen für Protease-Inhibitoren (PI)

Die Wirksamkeit geboosterter PI in Kombination mit 2 NRTIs ist in einer Reihe von Studien gezeigt worden. Dies gilt besonders für die Kombination von 2 NRTIs + Lopinavir geboostert mit Ritonavir (LPV/r) [45]. Als "neuere" PIs sind Atazanavir (ATV) [46, 47] für Säuglinge ab 3 Monaten und 5 kg Körpergewicht (KG) und Darunavir (DRV) [48] für Kinder ab 3 Jahren und mind. 15 kg KG jeweils geboostert mit Ritonavir (RTV) zugelassen. Eine Besonderheit stellen Kinder dar, die vertikal HIV-infiziert wurden, und bei denen die Mutter Nevirapin (NVP) in der Schwangerschaft erhalten hatte. In dem Fall ist bei einem Teil der Kinder mit Resistenzen zu rechnen und die Therapie mit einem PI (in diesem Fall LPV/r) dem NNRTI NVP überlegen [49-51].

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

Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI)

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

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

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

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

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

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

Bevorzugte ART-Regime nach Altersgruppen

Säuglinge >4 Wochen bis 12 Monaten

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffkombinationen ist NVP häufiger mit einem Therapieversagen assoziiert, vor allem bei vorheriger peripartaler NVP-Exposition [30, 51]. NVP wird in den US-Guidelines in dem Alter nicht mehr empfohlen. Aufgrund des neutralen

Geschmacks wird die NVP orale Lösung aber in der Regel gut von Kindern akzeptiert und wirkt sich damit günstig auf die Adhärenz aus. Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist für NVP in dieser Altersgruppe gering.

Kinder >1 Jahr bis <3 Jahre

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

Kinder >3 bis 6 Jahre

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

Kinder 6 bis 12 Jahre

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

Jugendliche >12 Jahre

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

Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen

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

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

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

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

Bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/FTC-Resistenz) und Fehlen von Alternativen ist es vertretbar, im Rahmen der Therapieoptimierung eine ART unter Einschluss von 3TC/FTC beizubehalten.

Gelingt es trotz mehrerer Therapieumstellungen nicht, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml zu senken, ist es nach Expertenmeinung vertretbar, bei stabiler CD4-Zellzahl diese Kombination beizubehalten, sofern keine erfolgversprechenden Optionen zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

Tabelle 4.2 Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen (modifiziert)

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

^a ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebensstage (reife Neugeborene); ^b wenn HLAB5701-Screening negativ; ^c RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; ^d TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; ^e bei Jugendlichen im gebärfähigen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden.

Abkürzungen: Abacavir: ABC; 3TC: Lamivudin; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DRV/r: COBI: Cobicistat; Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nucleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovir alafenamid; TDF: Tenofovir disoproxil fumarat; ZDV: Zidovudin.

Referenzen:

18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-579.
29. Nachman, S.A., et al., Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. JAMA*, 2000. **283**(4): p. 492-8.
30. Violari, A., et al., Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*, 2012. **366**(25): p. 2380-9.
31. Babiker, A., et al., First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2011. **11**(4): p. 273-83.
32. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 7 vom 29.11.2017, Deutsche AIDS-Gesellschaft: www.daignet.de.
33. Nachman, S., et al., Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial. *Lancet HIV*, 2018. **5**(12): p. e715-e722.
34. Nachman, S., et al., Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*, 2014. **58**(3): p. 413-22.
35. Viani, R.M., et al., Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(11): p. 1207-13.
36. Wiznia, A., et al., IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-Year-Old HIV-Infected Children: 48-Week Results. , in *CROI*. 2016: Boston, Massachusetts.
37. Green, H., et al., Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007. **21**(8): p. 947-55.
38. Bergshoeff, A., et al., Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther*, 2005. **10**(2): p. 239-46.

39. Arribas, J.R., et al., Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. **47**(1): p. 74-8.
40. Gallant, J.E., et al., Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006. **354**(3): p. 251-60.
41. Sax, P.E., et al., Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 2009. **361**(23): p. 2230-40.
42. McComsey, G.A., et al., Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*, 2011. **203**(12): p. 1791-801.
43. Natukunda, E., et al., Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017. **1**(1): p. 27-34.
44. Cid-Silva, P., et al., Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018.
45. Saez-Llorens, X., et al., Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. **22**(3): p. 216-24.
46. Kiser, J.J., et al., Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1489-96.
47. Rutstein, R.M., et al., Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(2): p. 162-7.
48. Blanche, S., et al., Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS*, 2009. **23**(15): p. 2005-13.
49. Hunt, G.M., et al., HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1461-9.
50. Lockman, S., et al., Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 135-47.
51. Palumbo, P., et al., Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*, 2010. **363**(16): p. 1510-20.
52. Jao, J., et al., Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *HIV Med*, 2018. **19**(3): p. 175-183.
53. Briz, V., et al., Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. **31**(3): p. 273-7.
54. Nachman, S., et al., Pharmacokinetics and 48-Week Safety and Efficacy of Raltegravir for Oral Suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Children 4 Weeks to 2 Years of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015. **4**(4): p. e76-83.
55. Clarke, D.F., et al., IMPAACT P1110: Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 13-17, 2017, Seattle, Washington, 757.
56. Zash, R., J. Makhema, and R.L. Shapiro, Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*, 2018. **379**(10): p. 979-981.
57. Gaur, A.H., et al., Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV*, 2016. **3**(12): p. e561-e568.
58. Luzuriaga, K., et al., Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 1997. **336**(19): p. 1343-9.
59. Luzuriaga, K., et al., Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*, 1996. **174**(4): p. 713-21.
60. Verweel, G., et al., Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS*, 2003. **17**(11): p. 1639- 47.
61. Anabwani, G., et al., Nevirapine extended-release formulation tablets in HIV-1-infected children--long-term follow-up. *Clin Infect Dis*, 2015. **61**(3): p. 476-9.
62. Giaquinto, C., et al., Steady-state pharmacokinetics of nevirapine extended-release tablets in HIV-1-infected children and adolescents: an open-label, multiple-dose, cross-over study. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(7): p. e173-9.
63. Sorsa, A., Clinical, Immunological and Virological Responses of Zidovudine-Lamivudine- Nevirapine versus Zidovudine-Lamivudine-Efavirenz Antiretroviral Treatment (ART) Among HIV-1 Infected Children: Asella Teaching and Referral Hospital, South-East Ethiopia. *Open Med Inform J*, 2018. **12**: p. 11-18.
64. Teglas, J.P., et al., Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*, 2001. **15**(2): p. 241-3.

65. Turkova, A., et al., Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0196239

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
3	#1 OR #2
4	(hiv*):ti,kw
5	((human) AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND (virus)):ti,kw
6	#3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date Feb 2017 to Feb 2022

Systematic Reviews in PubMed am 02.02.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	"hiv-1/drug effects"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections/therapy"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	(#3 OR #4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#5 NOT medline[sb]
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation

#	Suchfrage
	study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	(#8) AND ("2017/02/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 02.02.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	"hiv-1"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2017/02/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.03.2022

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

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

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

Referenzen

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

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

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

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-016**

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

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

Ein Gewicht von 14 kg erreichen Kinder etwa im Alter von 3 Jahren, das heißt, es handelt sich hier um die Gruppe von Kleinkindern ab etwa 3 Jahren bis Schulkinder im Alter von 11 Jahren. Entsprechend der europäischen Empfehlungen (1) und der nationalen Deutsch-Österreichischen Leitlinien (2) sollen alle Kinder mit einer HIV-Infektion so schnell wie möglich nach Diagnosestellung antiretroviral behandelt. Dies gilt um so dringender für Kinder mit einer HIV-assoziierten klinischen Symptomatik und bei Vorliegen eines Immundefektes (1). Die Entscheidung des Therapiebeginns hängt jedoch in dem Alter von 3 bis 11 Jahren immer davon ab, ob von Seiten der Kinder selbst und der Betreuungspersonen die Bereitschaft besteht, eine Therapie auch regelmäßig zu befolgen.

Generell erhalten Kinder eine Kombination von mindestens drei antiretroviral wirksamen Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Klassen. Die sind in der Regel 2 Medikamente aus der Gruppe der nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), bei der Initialtherapie bevorzugt Abacavir (nur wenn HLA-B5701* negativ) und Lamivudin plus einer dritten Substanz, bei der es sich in der Praxis aufgrund der guten Verträglichkeit und hohen Resistenzbarriere meist um einen Integrase-Inhibitor (INI) handelt. Dies ist in der Gruppe der 3 bis 11-jährigen Kinder entweder Dolutegravir, das nur einmal täglich verabreicht werden muss und eine Überlegenheit gegenüber Vergleichstherapien gezeigt hat (3) oder Raltegravir. Kinder, die schon im Säuglingsalter mit einer antiretroviralen Therapie begonnen haben, werden bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit des bereits verabreichten Regimes nicht zwingend auf ein anderes Regime umgesetzt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ziel ist es immer, ein möglichst effektives Therapieregime entsprechend der individuellen HIV-Resistenzsituation zusammenzustellen. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen ist abhängig von

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

dem Lebensalter, der Lebenssituation bzw. Versorgungssituation der Kinder, der für das Alter verfügbaren Medikamente, der Vortherapien und dem HIV-Resistenzbefund. Zu berücksichtigen sind auch mögliche Koinfektionen, wie z.B. eine Tuberkulose, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virusinfektion sowie das Nebenwirkungsprofil und die Resistenzbarriere der antiretroviralen Medikamente. Ein sehr wichtiger Aspekt in der Behandlung ist auch die Frage der einzuhaltenden Therapietreue (Adhärenz). In der Gruppe der Kinder, die mindestens 14 kg wiegen und jünger als 12 Jahre sind, befinden sich Kleinkinder zwischen 3 und 5 Jahren und Schulkinder zwischen 6 und 11 Jahren. Kinder benötigen gewichtsadaptierte Dosierung der einzelnen antiretroviralen Medikamente, die der Gewichtsentwicklung adäquat angepasst werden müssen und gleichzeitig sind Kleinkinder in der Regel nicht in der Lage, Tabletten oder Kapselformulierungen zu schlucken. Daher ist in den Fällen der Einsatz von oralen Lösungen oder Formulierungen wie z. B. Granula oder Pulver erforderlich, die von Kindern geschluckt und zugleich gut akzeptiert werden. Die Akzeptanz hängt wiederum von der Konsistenz und dem Geschmack der verabreichten Lösungen und Formulierungen ab. Medikamente, die aufgrund des schlechten Geschmacks oder der nicht-kindgerechten Formulierung nur mit Zwang den Kindern 1 – 2 x täglich verabreicht werden können, stellen ein großes Hindernis für die Einhaltung der Adhärenz dar, was wiederum zu einem Therapieversagen führen kann.

Die Auswahl von zugelassenen Medikamenten ist bei jungen Kindern <12 Jahre und vor allem bei Kindern <6 Jahren stark eingeschränkt. Die Therapieoptionen hängen vom Zulassungsstatus, der verfügbaren Formulierung und der Resistenzsituation ab, in der Initialtherapie wird entsprechend der Leitlinien (1,2) Abacavir (wenn HLA-B5701 negativ) und Lamivudin (beides als teilbare Tabletten oder Lösungen verfügbar) in Kombination mit Dolutegravir oder Raltegravir (beides auch in kindgerechten Formulierungen erhältlich) empfohlen und verordnet. Bei vorbehandelten Kindern ergibt sich die Auswahl der Medikamente vor allem aus den Vortherapien und der Resistenzsituation. Fix-Dosis-Kombinationen („Single-Tablet-Regime“), die eine 1 x tägliche Gabe erlauben, stehen in der Regel erst für Jugendliche ≥12 Jahren zur Verfügung stehen (2).

1. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf

2. Deutsch-Österreichischen Leitlinien der antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. Stand 03/2019. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion-bei-kindern-und-jugendlichen>

3. Turkova et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. N Engl J Med 2021 Dec 30;385(27):2531-2543.

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

Rückfrage zur Beratungsanforderung 2022-B-016

Frage: Könnten Sie für Kinder und Jugendliche genau spezifizieren, welche Wirkstoffe für folgende Alterskategorien empfohlen werden bzw. im deutschen Versorgungskontext eingesetzt werden:

Antwort: 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 ≥ 1 Jahr bis < 3 Jahre (siehe Tabelle Seite 24). Für Neugeborene wird die Kombination aus Zidovudin und Lamivudin plus Nevirapin jeweils als orale Lösung oder als Alternative zu Nevirapin Raltegravir (Granulat zur Herstellung einer Suspension) empfohlen und in der klinischen Praxis auch regelmäßig verordnet. Als Alternative zu Lamivudin wird auch Emtricitabin (orale Lösung) verwendet. Lopinavir/r kann ab 14 Tagen eingesetzt werden, wird aufgrund des schlechten Geschmacks der oralen Lösung und der häufigen gastrointestinalen Unverträglichkeit eher zurückhaltend eingesetzt.

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

 ≥ 2 bis < 6 Jahre

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

 ≥ 6 bis < 12 Jahre

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

... ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern < 12 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen

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

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

≥ 12 bis < 18 Jahre

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