

Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that is the 11th segment from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-134

Version: 1.0

Stand: 24.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1529

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.12.2022

Interne Projektnummer

A22-134

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Christopher Kunigkeit
- Prateek Mishra
- Regine Potthast
- Min Ripoll

Schlagwörter

Bictegravir, Emtricitabin, Tenofoviralfenamid, HIV-Infektionen, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide, HIV Infections, Child, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (BIC/FTC/TAF) ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

BIC/FTC/TAF wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination BIC/FTC/TAF gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.15
I Anhang A Suchstrategien.....	I.16
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.17

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF	I.6
Tabelle 3: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF	I.10
Tabelle 5: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (BIC/FTC/TAF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Lopinavir/Ritonavir oder ▫ Raltegravir oder ▫ Nevirapin oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 6 bis < 12 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir
3	therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 12 bis < 18 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat
4	therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 18 Jahren	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofoviralfenamid</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, wurde übereinstimmend mit dem pU für keine der 4 Fragestellungen eine relevante Studie identifiziert. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF.

Tabelle 3: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Lopinavir/Ritonavir oder ▫ Raltegravir oder ▫ Nevirapin oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir 	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 6 bis < 12 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir 	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 12 bis < 18 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat 	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 18 Jahren	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (BIC/FTC/TAF) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Lopinavir/Ritonavir oder ▫ Raltegravir oder ▫ Nevirapin oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 6 bis < 12 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir
3	therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 12 bis < 18 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat
4	therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 18 Jahren	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofoviralfenamid</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu BIC/FTC/TAF (Stand zum 24.10.2022)
- bibliografische Recherche zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 24.10.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 24.10.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 24.10.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 20.01.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU legt in Modul 4A Daten der 1-armigen Zulassungsstudie GS1474 [2,3] vor, in welche Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg und einer virologisch supprimierten HIV-1-Infektion eingeschlossen wurden. Der pU stellt die Ergebnisse dieser Studie ergänzend dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, liegen für die 4 Fragestellungen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Lopinavir/Ritonavir oder ▫ Raltegravir oder ▫ Nevirapin oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir 	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 6 bis < 12 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir 	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 12 bis < 18 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat 	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 18 Jahren	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Es dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofoviralfenamid

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der in der vorliegenden Indikation ebenfalls keinen Zusatznutzen für BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. ClinicalTrials.gov. NCT02881320 - Titel: B/F/TAF FDC in HIV-1 Infected Adolescents and Children [online]. 2022. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02881320>.
3. Gaur AH, Cotton MF, Rodriguez CA et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in adolescents and children with HIV: week 48 results of a single-arm, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(9): 642-651. [https://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00165-6](https://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00165-6).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie

AREA[ConditionSearch] HIV AND AREA[InterventionSearch] (bictegravir OR GS-9883)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(bictegravir* OR GS-9883 OR GS9883 OR (GS 9883)) AND HIV
--

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

(bictegravir OR GS-9883 OR GS9883 OR GS 9883) AND HIV

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. Die Einnahme von BIC/FTC/TAF kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtabletten nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken, können die Tablette in zwei Hälften teilen und diese nacheinander einnehmen, um sicherzustellen, dass die ganze Dosis unverzüglich eingenommen wird.

*BIC/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) angewendet werden und im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit magnesium-/ aluminiumhaltigen Antazida oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden. BIC/FTC/TAF muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida eingenommen werden und muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von eisenhaltigen Ergänzungsmitteln oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.*

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- *Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion*
- *Lebererkrankung*
- *Gewicht und metabolische Parameter*
- *Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero*
- *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*
- *Opportunistische Infektionen*
- *Osteonekrose*
- *Nephrotoxizität*
- *Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronischer Hämodialyse*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg und mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF sollte bei Patienten mit einer geschätzten CrCl von ≥ 15 mL/min und < 30 mL/min oder < 15 mL/min bei Patienten ohne chronische Hämodialyse vermieden werden, da die Sicherheit von BIC/FTC/TAF bei diesen Populationen nicht erwiesen ist.

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde BIC/FTC/TAF nicht untersucht und deshalb wird die Anwendung nicht empfohlen.

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von BIC oder TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit FTC hin. BIC/FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF auf Neugeborene/Kleinkinder, deshalb sollte BIC/FTC/TAF in der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.21
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.21
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.24
II 2.7 Versorgungsanteile	II.31
II 3 Literatur.....	II.32

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.25

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	antiretrovirale Therapie
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EVG/COBI/FTC/TAF	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
KOF	Körperoberfläche
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (BIC/FTC/TAF) charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zufolge wird BIC/FTC/TAF zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg mit HIV-1-Infektion angewendet. Der pU beschreibt außerdem korrekt, dass der gemäß der Fachinformation bei dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein dürfen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1),
- therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2),
- therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellung 3) und
- vorbehandelte Kinder mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 18 Jahren (Fragestellung 4).

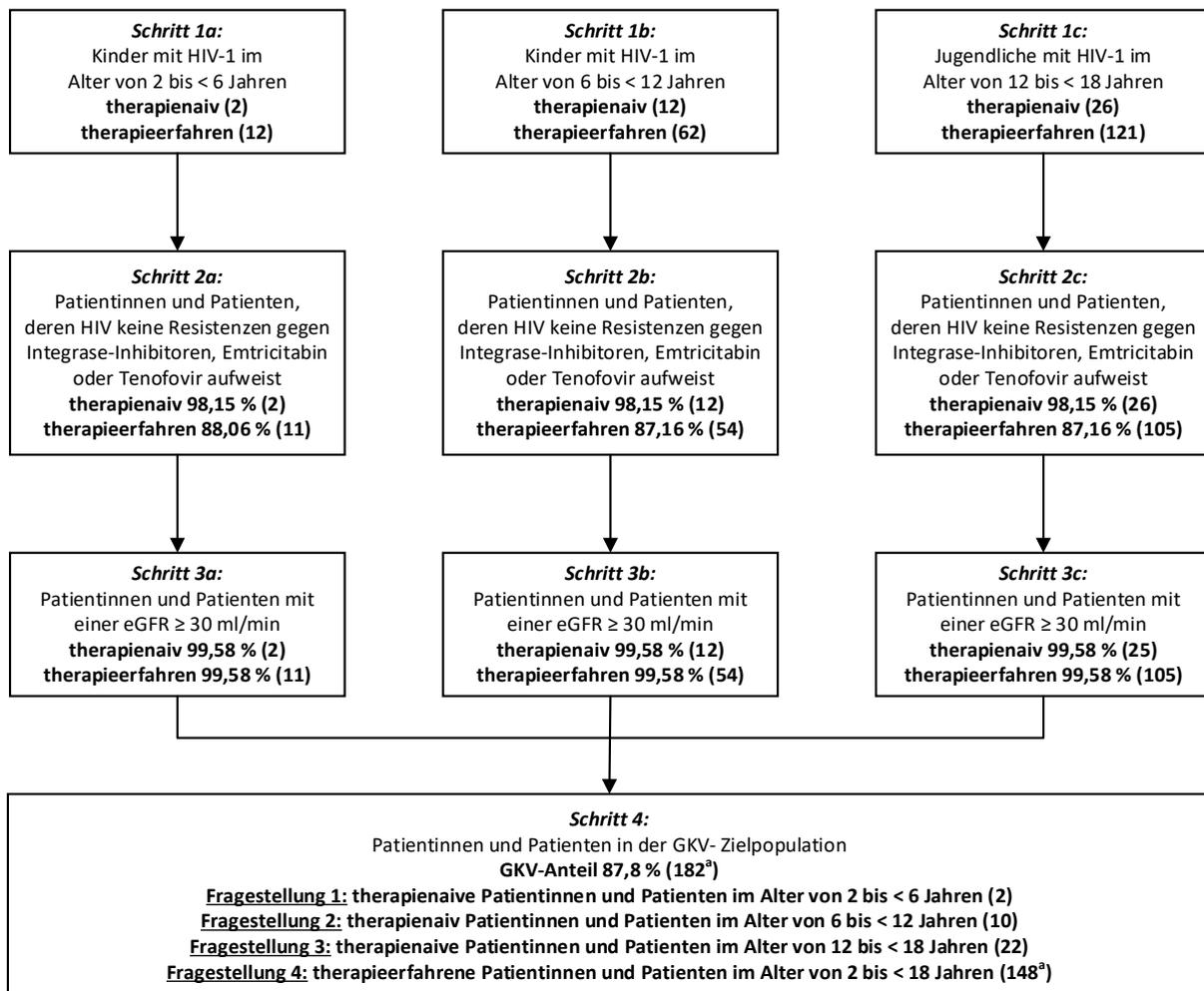
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen nach wie vor ein erheblicher Bedarf nach wirksamen und gut verträglichen antiretroviralen Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften besteht. Die Verfügbarkeit einer Bandbreite verschiedener Therapiealternativen sei zwingend notwendig, um eine individuell optimierte Therapie für die Patientinnen und Patienten lebenslang sicherzustellen. Dem pU zufolge verbessern Ein-Tabletten-Regime die Adhärenz, die bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Herausforderung darstelle.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten am Ende des jeweiligen Schritts in Klammern

a: Summe auf Basis der gerundeten Angaben des pU

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritte 1a bis 1c: Kinder und Jugendliche mit HIV-1 ab einem Alter von 2 Jahren

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung stützt sich der pU auf eine Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI2.0 des Robert Koch-Instituts (RKI) mit Datenstand vom 08.11.2022 [2]. Die Abfrage beinhaltet die gemäß Infektionsschutzgesetz direkt an das RKI übermittelten

Meldefälle zur Krankheitsform HIV-1, die differenziert nach Diagnosejahren und 1-Jahres-Altersintervallen dargestellt sind. Der pU summiert die Fälle aus den Diagnosejahren 2006 bis 2022 unter ausschließlichem Einbezug der Erkrankten, die im Jahr 2022 ein Alter zwischen 1 Jahr und 16 Jahren erreicht haben. Die daraus resultierende Fallzahl sieht der pU als die zugrunde liegende Population an, die im Jahr 2023 für eine Therapie mit BIC/FTC/TAF infrage kommen könnte. Insgesamt ermittelt der pU eine Fallzahl von 235 Patientinnen und Patienten. Diese unterteilt er nach ihrem Vorbehandlungsstatus. Dazu nimmt er an, dass die im Jahr 2022 diagnostizierten Fälle keine Vorbehandlung aufweisen. Für die in den Jahren vor 2022 diagnostizierten Fälle geht er hingegen davon aus, dass sie bereits eine Vorbehandlung erhalten haben. Auf diese Weise geht der pU von 40 therapienaiven und 195 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten aus.

Zusätzlich gliedert der pU die ermittelte Fallzahl nach Zugehörigkeit zu den verschiedenen Altersgruppen nach den Fragestellungen. Dazu fasst er die Erkrankten zusammen, die im Jahr 2022 ein Alter zwischen 1 Jahr und 4 Jahren bzw. zwischen 5 und 10 Jahren bzw. zwischen 11 und 16 Jahren erreicht haben. Auch innerhalb der einzelnen Altersgruppen differenziert der pU weiter nach therapienaiven und -erfahrenen Patientinnen und Patienten. Basierend auf dieser Vorgehensweise geht der pU für das Jahr 2023 von

- 2 therapienaiven und 12 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 2 und < 6 Jahren (Schritt 1a),
- 12 therapienaiven und 62 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren (Schritt 1b) und
- 26 therapienaiven und 121 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren (Schritt 1c) aus.

Schritte 2a bis 2c: Patientinnen und Patienten, deren HIV keine Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir aufweist

Anschließend reduziert der pU die Anzahlen um Patientinnen und Patienten, deren HIV Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir aufweist. Dabei veranschlagt der pU verschiedene Anteilswerte nach Altersgruppen und Vorbehandlungsstatus.

Therapienaive Patientinnen und Patienten

Für therapienaive Patientinnen und Patienten geht der pU über sämtliche Altersgruppen von einem Anteil von 1,85 % mit vorliegenden Resistenzen aus (Schritte 2a bis 2c).

Diese Angabe beruht auf Daten aus 3 Studien zu Primärresistenzen gegen Emtricitabin und Tenofovir [3,4] bzw. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir [5]. Der pU gewichtet die Angaben aus den verschiedenen Publikationen nach den Teilnehmerzahlen in den Studien und

berechnet so den genannten Anteilswert. Primärresistenzen gegen Integrase-Inhibitoren berücksichtigt der pU nicht, da diese in der Literatur als selten bzw. nicht vorhanden beschrieben werden [3,6].

Für seine weitere Berechnung geht der pU im Umkehrschluss zum oben erwähnten Anteil davon aus, dass 98,15 % der therapie-naiven Kinder und Jugendlichen von keiner der beschriebenen Resistenzen betroffen sind. Ausgehend von den entsprechenden Patientenzahlen aus den Schritten 1a bis 1c ergeben sich so 2 Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen in der Altersgruppe von 2 bis < 6 Jahren (Schritt 2a), 12 in der Altersgruppe von 6 bis < 12 Jahren (Schritt 2b) und 26 in der Altersgruppe von 12 bis < 18 Jahren (Schritt 2c).

Therapieerfahrene Patientinnen und Patienten

Für therapieerfahrene Patientinnen und Patienten setzt der pU nach Altersgruppen geringfügig unterschiedliche Anteilswerte für vorliegende Resistenzen an.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren

Zunächst nimmt der pU an, dass 9,3 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren erworben haben. Dafür verweist der pU zum einen auf die ClinSurv-HIV-Studie, in der unter anderem ein Anteil für die Resistenz gegenüber Integrase-Inhibitoren mit Bezug auf behandelte Patientinnen und Patienten ausgewiesen wird (6,7 %) [4]; aufgrund des Auswertungszeitraums und der angegebenen Mutationen geht der pU davon aus, dass sich diese Angabe auf Raltegravir bezieht. Zum anderen verweist der pU auf die Fachinformation von Dolutegravir [7] Dem pU zufolge kam es in den dort genannten Studien bei ca. 2,6 % der Patientinnen und Patienten zu einer Resistenzentwicklung. Der vom pU angenommene Anteilswert für Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren besteht aus der Summe der Anteile aus den beiden Quellen.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU Resistenzen gegenüber Emtricitabin und Tenofovir auf Grundlage von Daten zur M184V-Mutation und zur K65R-Mutation. Dafür zieht der pU die Publikationen Charpentier et al. (2013) [8], Miller et al. (2012) [9] und Reinheimer et al. (2016) [10] heran, in denen Ergebnisse aus Resistenzanalysen berichtet werden. Für die M184-Mutation [8,9] bzw. die K65R-Mutation [8-10] entnimmt der pU den Publikationen Anteilswerte für deren Häufigkeit in den Resistenzanalysen im Zeitverlauf. Er stellt jeweils abnehmende Häufigkeiten der beiden Mutationen fest. Der pU gibt zum einen an, dass er die jeweiligen Entwicklungen bis zum Jahr 2022 fortschreibt. Zum anderen beschreibt er, dass er die Angaben aus den verschiedenen Publikationen gewichtet. Dem pU zufolge resultiert aus diesem Vorgehen ein Anteil von 1,86 % für die M184-Mutation und von 0,78 % für die K65R-Mutation im Jahr 2022 (in Summe 2,64 %).

In seiner Berechnung veranschlagt der pU auf dieser Grundlage einen Anteil in Höhe von 88,06 % (= 100 % – 9,3 % – 2,64 %) für therapieerfahrene Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren, deren HIV keine der berücksichtigten Resistenzen aufweist. Er überträgt den Anteilswert auf die Anzahl aus Schritt 1a. Daraus resultiert eine Anzahl von 11 Patientinnen und Patienten in Schritt 2a.

Schritte 2b und 2c: Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren bzw. im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Bei den Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren berücksichtigt der pU zunächst die gleichen Resistenz-Anteile wie bei den Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren im vorherigen Schritt 2a). Zusätzlich setzt er jedoch einen Anteilswert in Höhe von 0,9 % für eine Resistenz gegenüber Elvitegravir an. Dafür verweist er auf die Zulassungsstudien in den Fachinformationen der Kombinationen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) und Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [11,12] sowie auf die Publikation Margot et al. (2018) [13], in der ebenfalls Studienergebnisse zu diesen beiden Therapien berichtet werden. Die ausschließliche Berücksichtigung dieses Anteils bei den Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 Jahren begründet der pU damit, dass EVG erst seit kurzem in Form von EVG/COBI/FTC/TAF für Patientinnen und Patienten in einem Alter von < 6 Jahren zugelassen ist.

Infolgedessen geht der pU davon aus, dass 87,16 % (= 100 % – 9,3 % – 2,64 % – 0,9 %) der therapieerfahrenen Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren nicht von Resistenzen gegenüber Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir betroffen sind. Mithilfe dieses Anteils berechnet der pU Anzahlen von 54 Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren in Schritt 2b und von 105 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren in Schritt 2c.

Schritte 3a bis 3c: Patientinnen und Patienten mit einer eGFR ≥ 30 ml/min

Im Anschluss zieht der pU von der Zielpopulation die Anzahl derjenigen ab, die eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min haben, da gemäß der Fachinformation [1] die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min oder < 15 ml/min bei Patientinnen und Patienten ohne chronische Hämodialyse vermieden werden sollte. Dafür ermittelt der pU Anteilswerte basierend auf den beiden Kohortenstudien von Ryom et al. (0,38 %) [14] und Holman et al. (0,42 % oder 0,46 % je nach Berechnungsmethode) [15]. Er verwendet den Mittelwert der prozentualen Angaben in Höhe von 0,42 % für seine Berechnung. Im Umkehrschluss nimmt er an, dass bei 99,58 % der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 2a bis 2c die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF aufgrund der Nierenfunktion möglich ist. Der pU multipliziert den Anteil mit den Anzahlen aus den Schritten 2a bis 2c und berechnet so

- in Schritt 3a eine Anzahl von 2 therapienaiven und 11 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren,
- in Schritt 3b eine Anzahl von 12 therapienaiven und 54 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und
- in Schritt 3c eine Anzahl von 25 therapienaiven und 105 therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die eine ausreichende Nierenfunktion für die Einleitung einer Behandlung aufweisen.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Abschließend geht der pU für sämtliche Patientengruppen von einem GKV-Anteil von 87,8 % [16,17] aus.

Der pU überträgt den GKV-Anteil auf die Anzahlen der therapienaiven bzw. therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten aus den Schritten 3a bis 3c. Daraus resultieren Anzahlen von

- 2 therapienaiven Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1),
- 10 therapienaiven Kindern im Alter von 6 bis < 11 Jahren (Fragestellung 2),
- 22 therapienaiven Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellung 3) und
- 148 therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren (Fragestellung 4) in der GKV-Zielpopulation.

Die Angabe zur Fragestellung 4 ergibt sich aus den vom pU genannten gerundeten Anzahlen von 9 Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 47 Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 92 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch in weiten Teilen nachvollziehbar. Seine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegen trotz einer Unterschätzung der Patientenzahlen in Schritt 1 noch in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Darüber hinaus liegen verschiedene Unsicherheitsfaktoren vor. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu den Schritten 1a bis 1c: Kinder und Jugendliche mit HIV-1 ab einem Alter von 2 Jahren

Bei der Ermittlung der zugrunde liegenden Population geht der pU vom Referenzjahr 2023 aus, berücksichtigt aber nicht, dass innerhalb des Referenzjahres neu diagnostizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren ebenfalls für eine Behandlung mit BIC/FTC/TAF infrage kommen können. Dies führt zu einer Unterschätzung.

Für das Jahr 2023 lagen zum Datenstand des pU noch keine Fallmeldungen vor. Ausgehend von einer eigenen Abfrage der RKI-Datenbank (Datenstand: 24.01.2023) [18] und unter der Annahme des Jahres 2022 als Referenzjahr würde sich auf Grundlage der Fallmeldungen aus den relevanten Altersgruppen ab dem Diagnosejahr 2005 eine Anzahl von 277 (pU: 235) Meldefällen ergeben, die im Referenzjahr in die zu berücksichtigende Altersspanne fallen könnten. Entsprechend der Vorgehensweise des pU zur Unterteilung nach Vorbehandlungsstatus wären von dieser Anzahl

- 57 Patientinnen und Patienten als therapienaiv, davon
 - 5 Kinder im Alter zwischen 2 und < 6 Jahren (pU: 2),
 - 18 Kinder im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren (pU: 12) und
 - 34 Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren (pU: 26) und
- 220 Patientinnen und Patienten als therapieerfahren, davon
 - 17 Kinder im Alter zwischen 2 und < 6 Jahren (pU: 12),
 - 65 Kinder im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren (pU: 62) und
 - 138 Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren (pU: 121) anzusehen.

Zu Unsicherheit führen außerdem die folgenden Aspekte:

- Im Dossier weist der pU selbst darauf hin, dass sich die Anzahl der Meldefälle aufgrund zusätzlicher Meldungen im Vergleich zu dem von ihm herangezogenen Datenstand verändern kann. Darüber hinaus werden in der Berechnung keine Sterbefälle berücksichtigt. Jedoch ist davon auszugehen, dass der Einfluss dieser beiden Unsicherheitsfaktoren eher gering ausfällt.
- In der RKI-Datenbank befinden sich auch Meldefälle, deren Alter unbekannt ist [18]. Ein Teil davon, der sich nicht näher beziffern lässt, könnte auch in die hier zu betrachtende Altersgruppe fallen.

Zu den Schritten 2a bis 2c: Patientinnen und Patienten, deren HIV keine Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir aufweist

Die vom pU ermittelten Anteile für die Patientinnen und Patienten, deren HIV die zu berücksichtigenden Resistenzen aufweist, sind mit Unsicherheit behaftet. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich die vom pU für diese Anteile herangezogenen Publikationen [3-5,8-10,13] nicht ausschließlich auf mit HIV infizierte Kinder bzw. Jugendliche, sondern auch auf Erwachsene beziehen.

Darüber hinaus lassen sich allein auf Basis der Quellen und der Angaben im Dossier die angesetzten Anteilswerte teilweise rechnerisch nicht nachvollziehen. Dies bezieht sich vor

allem auf den Anteil auf Grundlage der Fachinformation von Dolutegravir [7] und auf die Fortschreibung und Gewichtung der Angaben aus den Publikationen mit den Daten zur M184V-Mutation und K65R-Mutation bei therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten [8-10].

Zusätzlich summiert der pU die Anteile der verschiedenen Resistenzen bei therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten, obwohl auch ein Teil davon zeitgleich von Resistenzen gegen mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen betroffen sein könnte.

Zu den Schritten 3a bis 3c: Patientinnen und Patienten mit einer eGFR \geq 30 ml/min

In seiner Berechnung trägt der pU der Einschränkung aus der Fachinformation Rechnung, dass die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von \geq 15 ml/min und $<$ 30 ml/min oder $<$ 15 ml/min bei Patientinnen und Patienten ohne chronische Hämodialyse vermieden werden sollte [1]. Dieser Aspekt sollte stattdessen im Abschnitt zu den Versorgungsanteilen adressiert werden. Aufgrund des sehr geringen Anteilswertes (0,42 %) führt dies jedoch nicht zu einer wesentlichen Abweichung.

Die Übertragbarkeit der Angaben aus den beiden vom pU herangezogenen Kohortenstudien [14,15] auf Kinder und Jugendliche mit HIV-1 ist zudem fraglich, weil sie vorwiegend auf Daten von Erwachsenen basieren. Der pU weist im Dossier selbst darauf hin, dass mit zunehmendem Alter die Nierenfunktion abnimmt.

Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Die Angabe des pU zur Anzahl für Fragestellung 1 ($n = 2$) liegt in der gleichen Größenordnung wie im Dossier zu EVG/COBI/FTC/TAF aus dem Jahr 2022 (3 nicht vorbehandelte Kinder mit HIV-1 im Alter zwischen 2 und $<$ 6 Jahren) [19]. In der zugehörigen Bewertung [20] wurde die Anzahl als in der Größenordnung plausibel bewertet, auch wenn Unsicherheitsfaktoren vorlagen.

Ein Vergleich der vom pU angegebenen Anzahl für Fragestellung 2 ($n = 10$) mit früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Wirkstoffen zur Behandlung von Kindern mit HIV-1 im Alter von 6 bis $<$ 12 Jahren wird dadurch erschwert, dass in den früheren Berechnungen und den darauf basierenden G-BA-Beschlüssen keine Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach ihrem Vorbehandlungsstatus vorgenommen wurde. Die Angaben des pU zur Summe der therapie-naiven und therapieerfahrenen Kindern mit HIV-1 in der genannten Altersgruppe ($n = 58$) liegt jedoch in einer ähnlichen Größenordnung wie im Dossier zu Dolutegravir aus dem Jahr 2022 (71 Patientinnen und Patienten), die trotz gegebener Unsicherheiten als plausibel bewertet wurde [21]. Mit Blick auf die möglichen Resistenzen, die eine Behandlung mit dem damaligen zu bewertenden Arzneimittel Dolutegravir verhindern, ist anzumerken, dass im früheren Verfahren lediglich eine Resistenz gegenüber Integrase-Inhibitoren relevant

gewesen wäre. Diese Einschränkung fand jedoch bei der Berechnung der Anzahl von 71 Patientinnen und Patienten keine Berücksichtigung [21]. Im zugehörigen Beschluss zu Dolutegravir [22,23] wurde letztlich keine Änderung der Anzahl von 110 (therapienaiven und therapieerfahrenen) Patientinnen und Patienten vorgenommen, die auf einem früheren Verfahren zu diesem Wirkstoff und den Fallzahlen anderer Diagnosejahre aus der Datenbank Survstat@RKI2.0 basierte und bei deren Berechnung ebenfalls keine Resistenzen Berücksichtigung fanden [24].

Die Angabe des pU zur Patientenzahl für Fragestellung 3 ($n = 22$) liegt etwas höher, aber noch in vergleichbarer Größenordnung wie im Beschluss zu Doravirin aus dem Jahr 2022 (ca. 10 therapienaive Jugendliche mit HIV-1 im Alter von 12 bis < 18 Jahren) [25,26]. Die im damaligen Dossier vorgelegte Anzahl, auf die der Beschluss zurückgeht, wurde als unsicher bewertet [27]. Für den Abgleich ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in dem früheren Verfahren eine andere Resistenz (lediglich gegen die Klasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NNRTI]) als Ausschlussgrund für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Berücksichtigung fand als im vorliegenden Dossier.

Mit Bezug auf Fragestellung 4 ($n = 148$) ist darauf hinzuweisen, dass bislang in keinem früheren Verfahren therapieerfahrene Patientinnen und Patienten mit HIV-1 und diesen Altersgrenzen betrachtet wurden (2 bis < 18 Jahre). Wie bei Fragestellung 2 wird auch hier der Abgleich dadurch erschwert, dass in früheren Verfahren häufig therapienaive und therapieerfahrene Patientinnen und Patienten gemeinsam betrachtet wurden. Zumindest für die Anzahl der therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1 im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren ($n = 92$ nach Angabe des pU, siehe Beschreibung zu Schritt 4) liegen vergleichbare Angaben aus früheren Verfahren vor. Zuletzt wurde im Verfahren zu Doravirin aus dem Jahr 2022 eine Anzahl von ca. 120 bis 130 Patientinnen und Patienten beschlossen [25,26], die auf der Berechnung aus dem zugrunde liegenden Dossier [27,28] basierte. Für die Einordnung ist zu beachten, dass die Angabe zu Doravirin wie zuvor beschrieben auf einer NNRTI-Resistenz als Ausschlussgrund basiert und außerdem als tendenziell überschätzt bewertet wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Nach Angabe des pU ist eine steigende Anzahl von antiretroviral therapierten Patientinnen und Patienten zu erwarten, unter der Annahme, dass sich die Neuinfektionen und -diagnosen in den nächsten Jahren nicht in einem nennenswerten Umfang verändern.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
BIC/FTC/TAF	Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^b und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter ab 2 Jahren, davon	182 ^c	Die Angaben des pU liegen in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, obwohl – ausgehend von einer höheren Anzahl HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher (siehe Bewertung zu den Schritten 1a bis 1c) – auch eine höhere Anzahl von Patientinnen und Patienten als Zielpopulation infrage kommen könnte. Es liegen jedoch auch Unsicherheitsfaktoren vor. Unter anderem ist unklar, ob die vom pU angesetzten Anteilswerte für die Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir auf Kinder und Jugendliche mit HIV-1 übertragbar sind.
	therapienaive Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1)	2	
	therapienaive Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2)	10	
	therapienaive Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellung 3)	22	
	therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 18 Jahren (Fragestellung 4)	148 ^c	

a. Angaben des pU

b. Es dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein [1].

c. Summe auf Basis der gerundeten Angaben des pU

BIC/FTC/TAF: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 6 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sind (Fragestellung 1):
 - Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit
 - Dolutegravir oder
 - Lopinavir/Ritonavir oder
 - Raltegravir oder
 - Nevirapin oder
 - Atazanavir/Ritonavir oder
 - Darunavir/Ritonavir
- therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 6 bis < 12 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sind (Fragestellung 2):
 - Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit
 - Dolutegravir oder
 - Atazanavir/Ritonavir oder
 - Darunavir/Ritonavir
- therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sind (Fragestellung 3):
 - Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit
 - Dolutegravir oder
 - Atazanavir/Ritonavir oder

- Darunavir/Ritonavir
- Elvitegravir/Cobicistat
- therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg im Alter von 2 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sind (Fragestellung 4)
 - eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie (ART) 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.

Im Rahmen der Fragestellung 3 stellt der pU für Tenofoviralfenamid + Emtricitabin in Kombination mit Elvitegravir/Cobicistat die Kosten der Fixkombination EVG/COBI/FTC/TAF dar. Dies ist nachvollziehbar. Bei der genannten Fixkombination handelt es sich um das einzige verfügbare Präparat, das Elvitegravir beinhaltet und zu den vom G-BA unter Fragestellung 3 benannten Behandlungsoptionen zählt.

Mit Bezug auf die patientenindividuelle ART (siehe Fragestellung 4) stellt der pU Jahrestherapiekosten für eine Auswahl von Wirkstoffkombinationen dar und differenziert dabei nach den Altersgruppen der Patientinnen und Patienten (2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre und 12 bis < 18 Jahre). In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Unter- und Obergrenze der Spanne bewertet, die sich über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ergibt. Die Angaben beziehen sich auf die folgenden Therapieregime:

- Abacavir/Lamivudin + Efavirenz (Untergrenze) und
- Abacavir + Emtricitabin + Maraviroc (Obergrenze)

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,7,12,29-45].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von BIC/FTC/TAF entsprechen der Fachinformation [1].

Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien

In den Berechnungen des pU zu den Fragestellungen 1 bis 3 setzt er für die Kombination der beiden Wirkstoffe Darunavir und Ritonavir durchgängig Filmtabletten an. Es ist anzumerken, dass die Fachinformation von Darunavir ausdrücklich die Kombination mit einer Ritonavir-Lösung empfiehlt [39].

Fragestellung 1

In seiner Berechnung für Fragestellung 1 zieht der pU verschiedene Darreichungsformen heran. Für Lamivudin, die Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Abacavir und die Kombination von Darunavir und Ritonavir setzt der pU jeweils Filmtabletten und für Raltegravir Kautabletten an. Für Emtricitabin, Lopinavir/Ritonavir und die Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Abacavir berücksichtigt der pU Lösungen zum Einnehmen. Für Nevirapin greift der pU auf die Suspension und für Dolutegravir auf Tabletten zur Herstellung einer Suspension zurück. In der Kombination von Atazanavir und Ritonavir setzt der pU ein Pulver zum Einnehmen (Atazanavir) und ein Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir) an.

Mit Ausnahme der Wirkstoffkombination Darunavir und Ritonavir (siehe oben) ist die vom pU getroffene Auswahl der Darreichungsformen für die vorliegende Patientengruppe auf Grundlage der Zulassungen und der verfügbaren Präparate nachvollziehbar. Teilweise können sich bei Einbezug alternativer Darreichungsformen abweichende Kosten ergeben (siehe Abschnitt II 2.5). Bei Darunavir ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU herangezogenen Filmtabletten [39] (und die ebenfalls verfügbare Suspension [46]) für Patientinnen und Patienten ab 3 Jahren und mit ≥ 15 kg Körpergewicht zugelassen sind.

Bei den Lösungen zum Einnehmen der Wirkstoffe Abacavir und Emtricitabin steigt die Dosis den Fachinformationen zufolge bis zu einer Tageshöchstdosis (Abacavir: 600 mg, Emtricitabin: 240 mg) proportional mit dem Körpergewicht [29,32]. Für die Patientengruppe der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten zwischen 2 und < 6 Jahren) geht der pU von einer Gewichtsspanne von 14 kg bis 24 kg aus. Wenn man stattdessen auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichts 2- bis < 3 -Jähriger und 5- bis < 6 -Jähriger gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 (Spanne: 14,1 kg bis 20,8 kg) [47] rechnet, ergibt sich zum einen für die vom pU als Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Abacavir herangezogene Lösung ein geringfügig höherer Verbrauch als von ihm angegeben. Zum anderen ergibt sich für Emtricitabin eine geringfügig höhere Untergrenze und eine geringere Obergrenze für den Verbrauch der Lösung.

Nevirapin wird der Fachinformation zufolge entweder nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche (KOF) dosiert [36]. Der pU veranschlagt für den Wirkstoff die Dosierung nach der KOF (0,6 m² für 2- bis < 3 -Jährige und 0,82 m² für 5- bis < 6 -Jährige). Er berechnet dafür

die KOF mithilfe der Mosteller-Formel auf Grundlage der durchschnittlichen Körpermaße von 2- bis < 3-Jährigen (14,1 kg und 93 cm) und 5- bis < 6-Jährigen (20,8 kg und 115 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [47]. Auf diese Weise ermittelt der pU eine Unter- und eine Obergrenze des Verbrauchs. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich ausgehend von der Dosierung nach Körpergewicht und einer Gewichtsspanne von 14,1 kg bis 20,8 kg eine höhere Obergrenze für den Verbrauch ergeben würde. Die Untergrenze bliebe hingegen unverändert.

Bei der Fixkombination Lopinavir/Ritonavir geht der pU von einer Dosierung nach Körpergewicht aus. Dies ist nachvollziehbar. Der Fachinformation [34] zufolge kann die Dosierung alternativ auch nach KOF erfolgen, woraus sich ein abweichender Verbrauch ergeben würde.

Für die restlichen Wirkstoffe bzw. Darreichungsformen sind den Fachinformationen Dosierungen nach Gewichtsklassen zu entnehmen [30,31,33,35,37-39]. Die vom pU gewählten Dosierungen entsprechen denjenigen, die sich auf Grundlage des durchschnittlichen Gewichts 2- bis < 6-Jähriger gemäß den zuvor erwähnten Mikrozensusdaten [47] ergeben.

Fragestellung 2

In seiner Berechnung der Jahrestherapiekosten für Fragestellung 2 zieht der pU überwiegend Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin, Abacavir, Dolutegravir, Ritonavir und Darunavir) und Hartkapseln (Obergrenze bei Emtricitabin, Atazanavir) als Darreichungsformen heran. Lediglich die Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Emtricitabin beruht auf der Lösung zum Einnehmen.

Abgesehen von der Kombination von Darunavir und Ritonavir (siehe oben) ist die Auswahl der Darreichungsformen durch den pU grundsätzlich nachvollziehbar. Teilweise könnten sich bei Einsatz alternativer Darreichungsformen jedoch abweichende Kosten ergeben (siehe Abschnitt II 2.5).

Für die Patientengruppe der Fragestellung 2 geht der pU von einem Mindestgewicht von 25 kg aus.

Für die Kombination von Abacavir mit Lamivudin berücksichtigt der pU vor diesem Hintergrund ausschließlich die Fixkombination, die erst ab einem Körpergewicht von mindestens 25 kg zugelassen ist [40]. Gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 liegt das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen bei 23,6 kg [47]. Ausgehend von diesem geringeren Mindestgewicht kann für die Kombination von Abacavir und Lamivudin auch eine lose Kombination von Einzelwirkstoffen erforderlich sein.

Des Weiteren berücksichtigt der pU für Abacavir (in der Kombination mit Emtricitabin) ausschließlich die Dosierung für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Für die Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Emtricitabin auf Grundlage der Lösung zum Einnehmen stützt sich der pU ebenfalls auf dieses Mindestgewicht in Verbindung mit der Angabe zur Dosierung aus der Fachinformation (6 mg/kg bis zu einer Tageshöchstdosis von 240 mg) [32]. Ausgehend von einem Mindestgewicht von 23,6 kg auf Basis der Mikrozensusdaten [47] kann bei Abacavir als Untergrenze auch eine geringere Dosierung zum Einsatz kommen [30] und bei der Untergrenze von Emtricitabin ein geringerer Verbrauch der Lösung entstehen.

Davon abgesehen entsprechen die vom pU angenommenen Dosierungen denjenigen, die sich auf Grundlage der Fachinformationen [7,30,39-42] und des durchschnittlichen Gewichts 6- bis < 12-Jähriger gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 (Spanne: 23,6 kg bis 42,1 kg) [47] ergeben.

Fragestellungen 3 und 4

Mit Ausnahme der Angaben zu den Wirkstoffen Emtricitabin und Atazanavir (Hartkapseln) basieren die Berechnungen des pU für die Fragestellungen 3 und 4 ausschließlich auf Filmtabletten als Darreichungsform.

Abgesehen von der Kombination von Darunavir und Ritonavir bei Fragestellung 3 (siehe oben) ist die Auswahl der Darreichungsformen durch den pU grundsätzlich nachvollziehbar. Teilweise könnten sich bei Einsatz alternativer Darreichungsformen jedoch abweichende Kosten ergeben (siehe Abschnitt II 2.5).

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [7,12,30,39-45].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von BIC/FTC/TAF in der Wirkstärke 50 mg/200 mg/25 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2022 wieder. Für die Wirkstärke 30 mg/120 mg/15 mg zur Dosierung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und < 25 kg gibt der pU die Kosten in gleicher Höhe an wie für die andere Wirkstärke. Allerdings ist mit Stand vom 15.11.2022 die geringere Wirkstärke in der Lauer-Taxe nicht gelistet.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Abacavir, Lamivudin als Lösung zum Einnehmen, Emtricitabin, Dolutegravir, Lopinavir/Ritonavir, Raltegravir, Nevirapin, Atazanavir, Ritonavir, Emtricitabin/Tenofoviralfenamid, EVG/COBI/FTC/TAF und Maraviroc entsprechen ebenfalls dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2022. Allerdings ist auf den folgenden Aspekt hinzuweisen: Für die Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Lopinavir/Ritonavir

(Fragestellung 1) veranschlagt der pU eine Packungsgröße von 2 Flaschen à 60 ml, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 5 Flaschen à 60 ml verfügbar ist, die er für die Berechnung der Obergrenze heranzieht.

Für Abacavir/Lamivudin gibt der pU einen geringfügig abweichenden Herstellerrabatt an.

Bei den Wirkstoffen Darunavir, Lamivudin als Filmtablette und Efavirenz als Filmtablette berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt, sodass die Kosten geringer ausfallen als von ihm angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da aus seiner Sicht keine regelhaften Unterschiede solcher Kosten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Dies ist im Wesentlichen nachvollziehbar.

Im Hinblick auf etwaige Resistenztestungen führt der pU aus, dass diese, unabhängig von Vorgaben in den Fachinformationen, in der klinischen Praxis auf Grundlage der S2k-Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen vor dem Beginn einer ART generell stattfinden [48].

Auch für die in den Fachinformationen von Abacavir [29,30] erwähnte Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels sowie den laut Fachinformation von Maraviroc notwendigen Nachweis von ausschließlich CCR5-tropen HI-Viren Typ 1 [45] setzt der pU keine Kosten an, da diese einmalig vor Einleiten der Therapie erforderlich sind und in den folgenden Jahren keine weiteren Kosten dafür entstehen.

Die Argumentation des pU ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. die Überwachung der Nierenfunktion bei BIC/FTC/TAF [1] oder der Leberfunktion bei Nevirapin [36] setzt er nicht an.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Bei allen Kombinationen umfassen die Angaben ausschließlich Arzneimittelkosten. Auf Grundlage anderer als der vom pU ausgewählten Darreichungsformen können sich teilweise Arzneimittelkosten in anderer Höhe ergeben.

Zu den Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten von BIC/FTC/TAF ist für die Wirkstärke 50 mg/200 mg/25 mg plausibel.

Die andere vom pU genannte Wirkstärke 30 mg/120 mg/15 mg ist mit Stand vom 15.11.2022 nicht in der Lauer-Taxe gelistet (siehe Abschnitt II 2.3).

Zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Im Rahmen der Berechnung für die Fragestellungen 1 bis 3 setzt der pU für Ritonavir in der Kombination mit Darunavir Filmtabletten an. Die Fachinformation von Darunavir [39] empfiehlt jedoch die Kombination mit einer Ritonavir-Lösung. Basierend auf dem ebenfalls verfügbaren Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen von Ritonavir [38] ergeben sich jeweils höhere Arzneimittelkosten als vom pU berechnet.

Fragestellung 1

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Dolutegravir, Raltegravir, Nevirapin, der Obergrenze von Lopinavir/Ritonavir sowie zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir sind plausibel. Die vom pU berechneten Untergrenzen der Arzneimittelkosten von Abacavir, Emtricitabin und Lopinavir/Ritonavir sind in der Größenordnung plausibel.

Nevirapin kann, alternativ zur vom pU angenommenen Dosierung nach KOF, auch nach Körpergewicht dosiert werden. Bei Annahme der Dosierung nach Körpergewicht könnte sich auf Basis einer Gewichtsspanne von 14,1 kg bis 20,8 kg eine höhere Obergrenze der Arzneimittelkosten ergeben als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitt II 2.2).

Für Lopinavir/Ritonavir geht der pU von der Dosierung nach Körpergewicht aus. Die Anwendung der Dosierung nach KOF (siehe Abschnitt II 2.2) würde zu abweichenden Arzneimittelkosten führen.

Die Obergrenze der Arzneimittelkosten von Abacavir ist für Filmtabletten plausibel. Auf Grundlage der Lösung würde sich jedoch – ausgehend von einer Gewichtsobergrenze von 20,8 kg – eine geringere Obergrenze ergeben.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Lamivudin und Darunavir sind überschätzt, weil der pU jeweils keinen Herstellerrabatt ansetzt (siehe Abschnitt II 2.3).

Die vom pU berechnete Obergrenze der Arzneimittelkosten von Emtricitabin ist auf Grundlage der Angaben in der Fachinformation [32] und dem vom pU angenommenen Körpergewicht von 24 kg plausibel. Allerdings ergeben sich bei Annahme einer Gewichtsobergrenze 20,8 kg, dem durchschnittlichen Körpergewicht von 5-Jährigen laut der Mikrozensusdaten [47], geringere Arzneimittelkosten als vom pU ausgewiesen.

Für Lamivudin, Emtricitabin, Lopinavir/Ritonavir und Darunavir stehen alternativ zu den vom pU angesetzten Präparaten jeweils andere Darreichungsformen zur Verfügung. Deren Anwendung geht jedoch mit höheren Arzneimittelkosten einher.

Fragestellung 2

Die Angaben des pU zur Obergrenze der Arzneimittelkosten von Emtricitabin sowie die Angaben zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten, die der pU für Abacavir/Lamivudin berechnet hat, sind in der Größenordnung plausibel. Die Fixkombination kommt allerdings erst bei einem Gewicht von ≥ 25 kg infrage [40]. Demnach könnten, unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts 6-Jähriger von 23,6 kg (siehe Abschnitt II 2.2), auch höhere Kosten entstehen, sofern Abacavir und Lamivudin der Zulassung entsprechend als Einzelwirkstoffe zur Anwendung kämen.

Die als Untergrenze für Emtricitabin berechneten Arzneimittelkosten sind auf Basis der Fachinformation [32] und der Annahme eines Mindestgewichts von 25 kg plausibel. Ausgehend vom Durchschnittsgewicht 6-Jähriger laut der Mikrozensusdaten (23,6 kg) [47] würden sich jedoch geringere Arzneimittelkosten ergeben.

Die Angabe des pU zu Abacavir ist für Filmtabletten als Obergrenze plausibel. Zum einen können jedoch, ausgehend von einem durchschnittlichen Körpergewicht 6-Jähriger von 23,6 kg, anstelle des vom pU angenommenen Mindestgewichts von 25 kg, geringere Kosten berechnet werden. Zum anderen handelt es sich bei der ebenfalls verfügbaren Lösung zum Einnehmen um die wirtschaftlichere Darreichungsform.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten von Dolutegravir sind für Filmtabletten plausibel. Auf Grundlage der ebenfalls verfügbaren Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen lassen sich aber geringere Kosten berechnen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Darunavir sind überschätzt, weil er keinen Herstellerrabatt berücksichtigt.

Für Atazanavir, Ritonavir in der Kombination mit Atazanavir sowie für die Obergrenze von Emtricitabin stehen Alternativen zu den vom pU angesetzten Darreichungsformen zur Verfügung, auf deren Grundlage sich allerdings höhere Kosten ergeben würden.

Fragestellung 3

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten von Emtricitabin/Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, der Kombination von Atazanavir und Ritonavir und von EVG/COBI/FTC/TAF sind plausibel, die Angabe zu Abacavir/Lamivudin ist in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu Abacavir und Dolutegravir sind für Filmtabletten plausibel. Bei der Lösung zum Einnehmen von Abacavir und den Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum

Einnehmen von Dolutegravir handelt es sich jedoch um wirtschaftlichere Darreichungsformen.

Bei der Berechnung für Darunavir setzt der pU keinen Herstellerrabatt an. Folglich sind die Arzneimittelkosten dieses Wirkstoffs überschätzt.

Für Emtricitabin steht alternativ zur vom pU angesetzten Darreichungsform (Filmtabletten) eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Diese ist allerdings weniger wirtschaftlich.

Fragestellung 4

Für die vom pU ausgewählten Regime sind die Angaben plausibel bzw. in der Größenordnung plausibel mit Ausnahme der für Efavirenz berechneten Arzneimittelkosten (Überschätzung aufgrund der Nichtberücksichtigung eines Herstellerrabatts).

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass im Rahmen der patientenindividuellen ART auch Kosten entstehen können, die außerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegen. Ausgehend von z. B. vorbehandelten Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren könnten die Regime Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bzw. Abacavir + Emtricitabin + Enfuvirtid zu geringeren bzw. höheren Kosten führen als die vom pU berechnete Unter- und Obergrenze.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
BIC/FTC/TAF	Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^{b, c} im Alter ab 2 Jahren	10 385,55	0	0	10 385,55	Die Angabe ist für die Wirkstärke 50 mg/200 mg/25 mg plausibel. Für die Wirkstärke 30 mg/ 120 mg/15 mg gibt der pU die Kosten in gleicher Höhe an; mit Stand vom 15.11.2022 ist die geringere Wirkstärke in der Lauer-Taxe jedoch nicht gelistet.
Abacavir + Lamivudin	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^{b, c} im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1)	1870,09–3831,50 + 1449,73–2174,60	0	0	1870,09–3831,50 + 1449,73–2174,60	Die Angaben zu Dolutegravir, Raltegravir, Nevirapin, der Obergrenze von LPV/r sowie zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir sind plausibel. Die vom pU berechneten Untergrenzen von Abacavir und LPV/r liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze von Abacavir ist für Filmtabletten plausibel. Auf Grundlage der Lösung könnte sich eine geringere Obergrenze ergeben. Die Angaben zu Lamivudin und Darunavir sind überschätzt, weil der pU jeweils keinen Herstellerrabatt ansetzt. Auf Basis alternativer Dosierungen könnten sich eine höhere Obergrenze bei Nevirapin und andere Kosten bei Lopinavir/Ritonavir ergeben als vom pU ausgewiesen.
+ Dolutegravir oder		+ 4367,83–5241,40 = 7687,65–11 247,50	0	0	+ 4367,83–5241,40 = 7687,65–11 247,50	
+ LPV/r oder		+ 3138,82–4837,00 = 6458,64–10 843,10	0	0	+ 3138,82–4837,00 = 6458,64–10 843,10	
+ Raltegravir oder		+ 2626,54–3939,81 = 5946,36–9945,91	0	0	+ 2626,54–3939,81 = 5946,36–9945,91	
+ Nevirapin oder		+ 3303,25–4129,06 = 6623,07–10 135,16	0	0	+ 3303,25–4129,06 = 6623,07–10 135,16	
+ Atazanavir + Ritonavir oder		+ 7479,58–9349,48 + 686,20 = 11 485,60– 16 041,78	0	0	+ 7479,58–9349,48 + 686,20 = 11 485,60– 16 041,78	
+ Darunavir ^d + Ritonavir ^e		+ 3232,60 + 429,24 = 6981,67–9667,94	0	0	+ 3232,60 + 429,24 = 6981,67–9667,94	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Abacavir + Emtricitabin	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^{b, c} im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1)	1870,09–3831,50 + 1558,43–2671,59	0	0	1870,09–3831,50 + 1558,43–2671,59	Die Angaben zu Dolutegravir, Raltegravir, Nevirapin, der Obergrenze von LPV/r sowie zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir sind plausibel. Die vom pU berechneten Untergrenzen von Abacavir, Emtricitabin und LPV/r liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze von Abacavir ist für Filmtabletten plausibel. Auf Grundlage der Lösung könnte sich eine geringere Obergrenze ergeben. Die Angabe zu Darunavir ist überschätzt, weil der pU keinen Hersteller-rabatt ansetzt. Die Obergrenze von Emtricitabin ist für eine Gewichtsobergrenze von 24 kg plausibel. Auf Grundlage von 20,8 kg (siehe Mikrozensusdaten [47]) ergeben sich jedoch geringere Arzneimittelkosten. Auf Basis alternativer Dosierungen könnten sich eine höhere Obergrenze bei Nevirapin und von den Angaben des pU für LPV/r abweichende Kosten ergeben.
+ Dolutegravir oder		+ 4367,83–5241,40 = 7796,35–11 744,49	0	0	+ 4367,83–5241,40 = 7796,35–11 744,49	
+ LPV/r oder		+ 3138,82–4837,00 = 6567,34–11 340,09	0	0	+ 3138,82–4837,00 = 6567,34–11 340,09	
Raltegravir oder		+ 2626,54–3939,81 = 6055,06–10 442,90	0	0	+ 2626,54–3939,81 = 6055,06–10 442,90	
Nevirapin oder		+ 3303,25–4129,06 = 6371,77–10 632,15	0	0	+ 3303,25–4129,06 = 6371,77–10 632,15	
Atazanavir + Ritonavir oder		+ 7479,58–9349,48 + 686,20 = 11 594,30– 16 538,77	0	0	+ 7479,58–9349,48 + 686,20 = 11 594,30– 16 538,77	
Darunavir ^d + Ritonavir ^e		+ 3232,60 + 429,24 = 7090,36–10 164,93	0	0	+ 3232,60 + 429,24 = 7090,36–10 164,93	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Abacavir/Lamivudin ^f	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^{b, c} im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2)	744,11	0	0	744,11	Die Angaben des pU zur Obergrenze von Emtricitabin und zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir sind plausibel. Die Angabe zu Abacavir/Lamivudin ist in der Größenordnung plausibel. Bei Annahme von einem Körpergewicht < 25 kg und dem Einsatz einzelner Wirkstoffe könnten die Kosten jedoch höher ausfallen. Die Untergrenze von Emtricitabin ist für eine Gewichtsuntergrenze von 25 kg plausibel. Bei Annahme von 23,6 kg auf Grundlage der Mikrozensusdaten [47] fallen die Arzneimittelkosten jedoch geringer aus. Die Angaben für Dolutegravir und Abacavir sind unter der Annahme von Filmtabletten plausibel. Es stehen jedoch jeweils wirtschaftlichere Darreichungsformen zur Verfügung (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bzw. Lösung zum Einnehmen). Die Angabe zu Darunavir ist überschätzt, weil der pU keinen Hersteller-rabatt ansetzt.
+ Dolutegravir oder		+ 8652,16 = 9396,27	0	0	+ 8652,16 = 9396,27	
+ Atazanavir + Ritonavir oder		+ 2924,81–4629,48 + 429,24 = 4098,16–5802,83	0	0	+ 2924,81–4629,48 + 429,24 = 4098,16–5802,83	
+ Darunavir + Ritonavir ^e		+ 3232,60–4129,57 + 4129,24 = 4405,95 – 5302,92	0	0	+ 3232,60–4129,57 + 4129,24 = 4405,95 – 5302,92	
Abacavir + Emtricitabin		5108,66 + 2782,91–3465,07	0	0	5108,66 + 2782,91–3465,07	
+ Dolutegravir oder		+ 8652,16 = 16 543,73– 17 225,89	0	0	+ 8652,16 = 16 543,73– 17 225,89	
+ Atazanavir + Ritonavir oder		+ 2924,81–4629,48 + 429,24 = 11 245,62– 13 632,45	0	0	+ 2924,81–4629,48 + 429,24 = 11 245,62– 13 632,45	
+ Darunavir + Ritonavir ^e		+ 3232,60–4129,57 + 429,24 = 11 553,41– 13 132,54	0	0	+ 3232,60–4129,57 + 429,24 = 11 553,41– 13 132,54	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^{b, c} im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellung 3)	806,61 ^g –792,62 ^h	0	0	806,61 ^g –792,62 ^h	Die Angaben zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir sowie zu Emtricitabin/Tenofovirafenamid sind plausibel.
+ Dolutegravir oder		+ 8652,16 = 9458,77	0	0	+ 8652,16 = 9458,77	
Atazanavir + Ritonavir oder		+ 4629,48 + 429,24 = 5851,34	0	0	+ 4629,48 + 429,24 = 5851,34	Die Angabe zu Dolutegravir ist für Filmtabletten plausibel. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind jedoch wirtschaftlicher.
+ Darunavir + Ritonavir ^e oder		+ 4129,57 + 429,24 = 5351,43	0	0	+ 4129,57 + 429,24 = 5351,43	Die Angabe zu Darunavir ist überschätzt, weil der pU keinen Hersteller-rabatt ansetzt.
EVG/COBI/FTC/TAF		10 385,55	0	0	10 385,55	Für die Kombination unter Einschluss von EVG/COBI stellt der pU die Kosten von EVG/COBI/FTC/TAF dar. Diese sind plausibel.
Abacavir/Lamivudin		744,11	0	0	744,11	Die Angabe zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir ist plausibel. Die Angabe zu Abacavir/Lamivudin ist in der Größenordnung plausibel.
+ Dolutegravir oder		+ 8652,16 = 9396,27	0	0	+ 8652,16 = 9396,27	
Atazanavir + Ritonavir oder		+ 4629,48 + 429,24 = 5802,83	0	0	+ 4629,48 + 429,24 = 5802,83	Die Angabe zu Dolutegravir ist für Filmtabletten plausibel. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind jedoch wirtschaftlicher.
Darunavir + Ritonavir ^e		+ 4129,57 + 429,24 = 5302,92	0	0	+ 4129,57 + 429,24 = 5302,92	Die Angabe zu Darunavir ist überschätzt, weil der pU keinen Hersteller-rabatt ansetzt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Abacavir + Emtricitabin	therapienaive Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^{b, c} im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellung 3)	5108,66 + 3465,07	0	0	5108,66 + 3465,07	Die Angaben zu Emtricitabin und zur Kombination von Atazanavir und Ritonavir sind plausibel. Die Angaben zu Dolutegravir und Abacavir sind für Filmtabletten plausibel. Es stehen jedoch jeweils wirtschaftlichere Darreichungsformen zur Verfügung (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bzw. Lösung zum Einnehmen). Die Angabe zu Darunavir ist überschätzt, weil der pU keinen Hersteller-rabatt ansetzt.
+ Dolutegravir oder		+ 8652,16 = 17 225,89	0	0	+ 8652,16 = 17 225,89	
+ Atazanavir + Ritonavir oder		+ 4629,48 + 429,24 = 13 632,45	0	0	+ 4629,48 + 429,24 = 13 632,45	
+ Darunavir + Ritonavir ^e		+ 4129,57 + 429,24 = 13 132,54	0	0	+ 4129,57 + 429,24 = 13 132,54	
eine patienten-individuelle ART ⁱ	therapie-erfahrene Kinder und Jugendliche mit HIV-1-Infektion ^{b, c} im Alter von 2 bis < 18 Jahren (Fragestellung 4)	3495,60–20 895,28	0	0	3495,60–20 895,28	Es können im Rahmen der patienten-individuellen ART auch Kosten außerhalb der angegebenen Spanne entstehen (siehe Abschnitt II 2.5). Die Angabe des pU für Abacavir/Lamivudin ist in der Größenordnung plausibel; die Angabe für Efavirenz ist überschätzt, weil der pU keinen Herstellerrabatt ansetzt. Die Angaben zu dem als Obergrenze angesetzten Regime sind plausibel.
Abacavir/ Lamivudin + Efavirenz		744,11 + 2751,49 = 3495,60	0	0	744,11 + 2751,49 = 3495,60	
Abacavir + Emtricitabin + Maraviroc		5108,66 + 3465,07 + 12 321,55 = 20 895,28	0	0	5108,66 + 3465,07 + 12 321,55 = 20 895,28	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg c. Es dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein [1]. d. Der pU berücksichtigt Darunavir in Form von Filmtabletten. Diese sind für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 3 Jahren und mit ≥ 15 kg Körpergewicht zugelassen [39]. e. Der pU setzt für Ritonavir in der Kombination mit Darunavir Filmtabletten an. Die Fachinformation von Darunavir [39] empfiehlt jedoch die Kombination mit einer Ritonavir-Lösung. Basierend auf dem ebenfalls verfügbaren Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen von Ritonavir [38] würden sich jeweils höhere Arzneimittelkosten ergeben als vom pU berechnet. f. Der pU rechnet auf Grundlage der Fixkombination. Diese kommt erst bei einem Körpergewicht von ≥ 25 kg infrage [40]. g. Die Angabe bezieht sich auf die Kombination mit Dolutegravir. h. Die Angabe bezieht sich auf die Kombination mit Atazanavir + Ritonavir oder Darunavir + Ritonavir. i. 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</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; BIC/FTC/TAF: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; EVG/COBI: Elvitegravir/Cobicistat; EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir;pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Aus Sicht des pU sind aufgrund der Interaktionen mit Rifampicin und Johanniskraut (siehe Gegenanzeigen laut Fachinformation [1]) keine relevanten Einschränkungen der Versorgungsanteile von BIC/FTC/TAF zu erwarten. Darüber hinaus äußert sich der pU mit Verweis auf die Zulassungsstudie GS-US-380-1474 zu den Therapieabbrüchen.

Der pU geht für BIC/FTC/TAF von einem Marktanteil von ca. 20 % in der hier zu betrachtenden Population aus ohne diese Einschätzung näher zu begründen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Biktarvy 50/200/25 mg und 30/120/15 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: November. 2022.
2. Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – HIV-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 10.11.2022]. URL: <https://survstat.rki.de/>.
3. Hauser A, Hofmann A, Meixenberger K et al. Increasing proportions of HIV-1 non-B subtypes and of NNRTI resistance between 2013 and 2016 in Germany: Results from the national molecular surveillance of new HIV-diagnoses. PLoS One 2018; 13(11): e0206234. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0206234>.
4. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One 2014; 9(8): e104474. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104474>.
5. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One 2019; 14(1): e0209605. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>.
6. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28. 18. Juli [online]. 2016. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/28_16.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/28_16.pdf?blob=publicationFile).
7. ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Februar. 2022.
8. Charpentier C, Lambert-Niclot S, Viseaux B et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. J Antimicrob Chemother 2013; 68(10): 2197-2198. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt184>.
9. Miller MD, Haddad M, Su C et al. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. Antivir Ther 2012; 17(6): 993-999. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP2266>.
10. Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). Med Microbiol Immunol 2016; 205(4): 315-320. <https://dx.doi.org/10.1007/s00430-015-0448-4>.

11. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Stribild 150/150/200/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: September. 2021.
12. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Genvoya 150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Oktober. 2022.
13. Margot N, Cox S, Das M et al. Rare emergence of drug resistance in HIV-1 treatment-naive patients receiving elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide for 144 weeks. J Clin Virol 2018; 103: 37-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.012>.
14. Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. CROI. 2013.
15. Holman R, Gras L, de Wolf F. The prevalence of moderately and severely reduced estimated glomerular filtration rate and kidney failure in HIV positive patients living in the Netherlands. Abstract number 44. Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment (NCHIV). 2011.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF22Bund. Stand: Juni [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
17. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2021. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&v=2&o=2015>.
18. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0; Abfrage [online]. 2023 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Main.aspx>.
19. Gilead Sciences. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 06.02.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/897/#dossier>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-1-Infektion [Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und ≥ 14 kg Körpergewicht]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6216/2022-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-884.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir (HIV bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 05.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-38_dolutegravir_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Verfahren über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dolutegravir [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5615/2022-09-15_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-801.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Verfahren über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 Verfo – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dolutegravir [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8818/2022-09-15_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-801_TrG.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir (HIV-Infektion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 10.03.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-11_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Doravirin (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5665/2022-10-20_AM-RL-XII_Doravirin_D-819_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Doravirin (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8902/2022-10-20_AM-RL-XII_Doravirin_D-819_TrG.pdf.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Doravirin (HIV-Infektion bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-52_doravirin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. MSD Sharp & Dohme. Doravirin (Pifeltro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/829/#dossier>.
29. ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: August. 2022.
30. ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: August. 2022.
31. ViiV Healthcare. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juni. 2021.
32. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November. 2022.
33. ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Dolutegravir). Stand der Information: Februar. 2022.
34. AbbVie Deutschland. Fachinformation Kaletra (80 mg+20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli. 2020.
35. Merck Sharp Dohme. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober. 2021.
36. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: März. 2022.
37. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir). Stand der Information: August. 2020.
38. AbbVie Deutschland. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August. 2022.
39. Janssen-Cilag International. Fachinformation Prezista 75 mg/150 mg/300 mg/ 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai. 2022.
40. ViiV Healthcare. Fachinformation Kivexa 600/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: August. 2022.
41. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November. 2022.

42. Ratiopharm. Fachinformation Atazanavir-ratiopharm Hartkapseln. Stand der Information: Januar. 2021.
43. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Descovy 200/10 mg und 200/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: November. 2022.
44. Teva. Fachinformation Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten. Stand der Information: September. 2019.
45. ViiV Healthcare. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: August. 2022.
46. Janssen-Cilag International. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Mai. 2022.
47. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 16.08.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=18769789&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
48. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. Juni [online]. 2019. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/leitlinien>.