

# Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (HIV-Infektion bei Kindern)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments. The first 15 segments are light blue, the next 2 are dark blue, and the last 1 is medium blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the first 15 segments.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-17

Version: 1.0

Stand: 25.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1561

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (HIV-Infektion bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.03.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-17

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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
- Claudia Kapp
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Katherine Rascher
- Ulrike Seay

### **Schlagwörter**

Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin, HIV-Infektionen, Kind, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Dolutegravir, Abacavir, Lamivudine, HIV Infections, Child, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) ist für die Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 14 kg wiegen, zugelassen.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern bis < 12 Jahre.

### **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 DTG/ABC/3TC gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2023 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 geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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 Dossievorlagen 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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.10</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.14</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC.....	I.5
Tabelle 3: DTG/ABC/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC.....	I.8
Tabelle 5: DTG/ABC/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DTG/ABC/3TC	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
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 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern bis < 12 Jahre mit einem Gewicht von mindestens 14 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lopinavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Raltegravir oder</li> <li>▪ Nevirapin oder</li> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>
3	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 12 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.

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.  
b. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B\*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.  
DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HLA: humanes Leukozytenantigen

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 DTG/ABC/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern bis < 12 Jahre mit einem Gewicht von mindestens 14 kg, die mit HIV infiziert sind, liegen für keine der 3 Fragestellungen geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC 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 DTG/ABC/3TC.

Tabelle 3: DTG/ABC/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lopinavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Raltegravir oder</li> <li>▪ Nevirapin oder</li> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 12 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. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

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

DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HLA: humanes Leukozytenantigen

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern bis < 12 Jahre mit einem Gewicht von mindestens 14 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lopinavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Raltegravir oder</li> <li>▪ Nevirapin oder</li> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>
3	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 12 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. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.</p> <p>b. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HLA: humanes Leukozytenantigen</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 DTG/ABC/3TC (Stand zum 03.01.2023)
- bibliografische Recherche zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 03.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 03.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 03.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu DTG/ABC/3TC (letzte Suche am 15.03.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC 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 Studie IMPAACT 2019 [2] vor, in welche HIV-1-infizierte Kinder bis zu einem Alter von < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht zwischen 6 und < 40 kg eingeschlossen waren. Der pU stellt die Ergebnisse dieser Studie lediglich ergänzend dar, ohne sie zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern bis < 12 Jahre mit einem Gewicht von mindestens 14 kg, die mit HIV infiziert sind, liegen für keine der 3 Fragestellungen geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC 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 DTG/ABC/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: DTG/ABC/3TC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lopinavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Raltegravir oder</li> <li>▪ Nevirapin oder</li> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atazanavir/Ritonavir oder</li> <li>▪ Darunavir/Ritonavir</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 12 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. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.</p> <p>b. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HLA: humanes Leukozytenantigen</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der allgemein mit einer hohen Wirksamkeit, guten Verträglichkeit und kindgerechten Darreichungsform argumentiert und für jede der 3 vorliegenden Fragestellungen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen 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. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age [online]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03760458>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

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

<b>Suchstrategie</b>
( dolutegravir OR GSK-1349572 ) AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child"

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
dolutegravir* OR GSK-1349572 OR "GSK 1349572" OR GSK1349572 Under 18

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
dolutegravir OR GSK-1349572 OR GSK 1349572 OR GSK1349572 Search for clinical trials in children

## **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.

*„Triumeq sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.*

*Triumeq ist in Form von Filmtabletten für Patient\*innen mit einem Körpergewicht ab 25 kg erhältlich. Triumeq ist auch verfügbar in Form von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbare Tabletten) für Patient\*innen ab einem Körpergewicht von 14 kg bis < 25 kg.*

*Die empfohlene Dosis von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) wird bei Kindern < 25 kg nach Körpergewicht (entsprechend den WHO-Gewichtsbändern) gemäß den Angaben in der Fachinformation bestimmt.*

*Triumeq enthält den Wirkstoff Abacavir. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollten die Patient\*innen auf das Vorhandensein des HLA-B\*5701-Allels hin untersucht werden. Patient\*innen, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B\*5701-Allel tragen, sollten Triumeq nicht anwenden.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq ist bei Kindern unter 14 kg bisher noch nicht erwiesen.*

*Die Anwendung von Triumeq wird für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen, da die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um eine Dosierungsempfehlung für Dolutegravir bei Integrase-Inhibitor-resistenten Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern zu geben.*

*Eine Kontraindikation liegt vor, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile besteht. Triumeq darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt).*

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die in der Fachinformation angegeben werden, betreffen insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen,*

*Gewicht und metabolische Parameter, Lebererkrankungen, chronische Infektionen mit Hepatitis B oder C, Immun-Rekonstitutions-Syndrom, mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero, Myokardinfarkt, Osteonekrose, opportunistische Infektionen, die Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung, Arzneimittelresistenz, Arzneimittelwechselwirkungen.*

*Die im EU-Risk-Management-Plan für Triumeq beschriebenen und im European Public Assessment Reports (EPAR) veröffentlichten Risikominimierungsmaßnahmen umfassen routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.10
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.25</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.19

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ART	antiretrovirale Therapie
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
DTG/ABC/3TC	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HLA	humanes Leukozytenantigen
KOF	Körperoberfläche
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 (HIV) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (DTG/ABC/3TC) charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformationen zu den beiden verfügbaren Darreichungsformen (Filmtabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) [1,2]. DTG/ABC/3TC in Form von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem HIV bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg [2]. In Form von Filmtabletten ist DTG/ABC/3TC, dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zufolge, angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem HIV bei Kindern im Alter von < 12 Jahren, die mindestens 25 kg wiegen [1]. Patientinnen und Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das humane Leukozytenantigen(HLA)-B\*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden [1,2].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in die folgenden Patientengruppen:

- therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1)
- therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2)
- therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 12 Jahren (Fragestellung 3)

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt, dass bei Kindern mit HIV-Infektion die Auswahl an antiretroviralen Wirkstoffen eingeschränkt ist. Bis vor kurzem habe es keine Fixkombination eines antiretroviralen Therapieregimes in Form einer besonders kindgerechten Formulierung gegeben. Vor diesem Hintergrund bestehe weiterhin ein dringender Bedarf an Therapieoptionen mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit. Eine kindgerechte Formulierung ist dem pU zufolge essenziell für eine optimale Therapietreue und somit den langfristigen Erfolg einer antiretroviralen Therapie (ART).

## 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 Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] <sup>a</sup>	Ergebnis (Patientenzahl) <sup>a</sup>
1	Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2022	–	105
2	Patientinnen und Patienten, die nicht das HLA-B*5701-Allel tragen	92,8	97
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1	86

a. Angaben des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HLA: humanes Leukozytenantigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Schritt 1: Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 12 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 05.01.2023 [3]. Die Abfrage beinhaltet die gemäß Infektionsschutzgesetz nichtnamentlich direkt an das RKI übermittelten Meldedefälle zur Krankheitsform HIV-1, die differenziert nach Diagnosejahren und 1-Jahres-Altersintervallen dargestellt sind. Der pU summiert die Fallzahlen aus den Diagnosejahren 2011 bis 2022 unter ausschließlichem Einbezug der Fälle, die im Jahr 2022 zur Alterskategorie der 2- bis 11-Jährigen zählen. Die Betrachtung der unteren Altersgrenze von 2 Jahren begründet der pU damit, dass DTG/ABC/3TC ab einem Gewicht von 14 kg zugelassen ist [2] und das durchschnittliche Körpergewicht von 2-Jährigen den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 zufolge 14,1 kg beträgt [4].

Auf diese Weise ermittelt der pU eine Anzahl von 105 Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit HIV-1 im Jahr 2022. Er führt aus, dass davon 22 Patientinnen und Patienten ein Alter zwischen 2 und < 6 Jahren und 83 Patientinnen und Patienten ein Alter zwischen 6 und < 12 Jahren aufweisen. Für eine Unterteilung dieser Anzahlen in therapienaive und therapieerfahrene Patientinnen und Patienten liegen laut pU keine Daten vor.

#### Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die nicht das HLA-B\*5701-Allel tragen

Im 2. Schritt reduziert der pU die Anzahl aus dem vorherigen Schritt um Patientinnen und Patienten, die das HLA-B\*5701-Allel tragen und deswegen Abacavir nicht anwenden sollten [1,2]. Um deren Anzahl zu quantifizieren, stützt sich der pU auf eine epidemiologische Studie

aus dem Jahr 2010, in der Daten aus 6 multizentrischen prospektiven Studien aus 10 europäischen Ländern zusammengefasst wurden [5]. Darin wurde die Prävalenz des HLA-B\*5701-Allels bei Patientinnen und Patienten mit HIV-1 untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren unabhängig von ihrer Behandlungserfahrung und vorherigem HLA-B\*5701-Screening. Der pU entnimmt der Studie einen Anteil von 7,2 % für Trägerinnen und Träger des HLA-B\*5701-Allels unter den 1877 in der Studie eingeschlossen HIV-1-Patientinnen und Patienten aus Deutschland.

Im Umkehrschluss zu dem zuvor genannten Anteil nimmt der pU an, dass 92,8 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 nicht das HLA-B\*5701-Allel tragen. Dies entspricht laut seiner Berechnung einer Anzahl von 97 Patientinnen und Patienten.

Der pU beschreibt, dass auch Patientinnen und Patienten aufgrund von Resistenzen nicht für die Anwendung von DTG/ABC/3TC infrage kommen können und folglich von der Zielpopulation ausgeschlossen sind. Jedoch liegen laut pU zur Häufigkeit von Resistenzen in der Zielpopulation keine belastbaren Daten aus Deutschland vor, sodass der pU annimmt, dass die Größe der Zielpopulation dadurch nicht wesentlich beeinflusst wird.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Abschließend veranschlagt der pU einen GKV-Anteil von 88,1 % [6,7]. Ausgehend von der Anzahl aus Schritt 2 und dem genannten GKV-Anteil ermittelt der pU eine Anzahl von 86 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Zu den Anzahlen in den Patientengruppen nach den Fragestellungen 1 bis 3 des G-BA macht der pU keine Angaben.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Die von ihm über die gesamte Altersspanne und unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ermittelte Anzahl liegt in einer plausiblen Größenordnung. Im Folgenden wird dennoch auf einige Unsicherheitsfaktoren eingegangen und anschließend eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren vorgenommen.

#### **Zu Schritt 1: Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von 2 bis < 12 Jahren**

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten ausgehend von der Anzahl der Kinder mit HIV-1 im Alter von 2 bis < 12 Jahren. Die Fachinformation von DTG/ABC/3TC beinhaltet zwar nicht die vom pU gewählte untere Altersgrenze, sondern ein Mindestkörpergewicht von 14 kg [2]. Allerdings entspricht das Vorgehen des pU der Gruppeneinteilung, die aus der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA resultiert. Außerdem hat die vorgenommene Spezifizierung aufgrund der äußerst geringen Anzahl von HIV-1-Neuerkrankungen bei Kindern im Alter von < 2 Jahren [3] keinen relevanten Einfluss auf die Größenordnung der Zielpopulation.

Auf einige Unsicherheiten der Datenbasis weist der pU selbst hin. Zum einen seien nicht erkannte HIV-Infektionen nicht umfasst und zum anderen könnten im Zeitverlauf Nachmeldungen erfolgen. Des Weiteren könne nicht davon ausgegangen werden, dass sämtliche an HIV infizierte Kinder, die nach Deutschland einwandern, an das RKI gemeldet werden. Ferner wurden bei der Berechnung keine Sterbefälle berücksichtigt. Diese beschriebenen Unsicherheiten haben aber entweder nur einen geringen Einfluss auf die Patientenzahl oder lassen sich auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht beziffern.

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass sich in der RKI-Datenbank auch Meldedefälle mit unbekanntem Alter befinden [3]. Ein Teil davon, der sich nicht näher beziffern lässt, könnte auch in die hier zu betrachtende Altersgruppe fallen.

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die nicht das HLA-B\*5701-Allel tragen**

Die vom pU herangezogene Studie [5] beinhaltet keine Angaben für Kinder, da ausschließlich Erwachsene eingeschlossen wurden. Es liegen aber keine Hinweise darauf vor, dass der Anteil des HLA-B\*5701-Allels bei Kindern maßgeblich von dem bei Erwachsenen festgestellten Anteil (7,2 %) abweicht.

### **Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren**

Zuletzt wurde die Anzahl von Kindern mit HIV-1 aus der hier betrachteten Altersgruppe im Verfahren zu Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (BIC/FTC/TAF) aus dem Jahr 2023 quantifiziert [8,9]. Für die Berechnung wurde im damaligen Dossier als Ausgangsbasis die gleiche Datenquelle herangezogen wie im vorliegenden Dossier (Datenbank Survstat@RKI2.0). Im Verfahren zu BIC/FTC/TAF waren zwar zusätzlich Jugendliche im Alter ab 12 Jahren zu berücksichtigen, aber im damaligen Dossier wurden die Anzahlen nach verschiedenen Altersklassen differenziert dargestellt (einschließlich 2 bis < 6-Jähriger und 6 bis < 12-Jähriger), sodass es dennoch zum Abgleich geeignet ist.

Im Unterschied zum vorliegenden Dossier fand in demjenigen zu BIC/FTC/TAF zusätzlich eine Unterteilung in therapie-naive und therapie-erfahrene Patientinnen und Patienten statt [8,9]. Diese basierte auf der Annahme, dass ausschließlich die im aktuellsten betrachteten Jahr diagnostizierten Fälle keine Vorbehandlung aufweisen. Für die in vorherigen Jahren diagnostizierten Fälle wurde hingegen angenommen, dass sie bereits eine Vorbehandlung erhalten haben.

Unter dieser Annahme lassen sich, ausgehend von der Berechnung des pU im vorliegenden Dossier, Anzahlen der Patientinnen und Patienten nach Fragestellungen berechnen. Demnach sind unter den insgesamt 86 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

- 4 therapie-naive Kinder mit HIV-1 im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1),
- 15 therapie-naive Kinder mit HIV-1 im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2) und

- 67 therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 im Alter von 2 bis < 12 Jahren (Fragestellung 3).

Diese Anzahlen liegen in der Größenordnung der Angaben aus dem Dossier zu BIC/FTC/TAF [8,9] unter Berücksichtigung eigener Berechnungen aufgrund abweichender Altersgruppen. Der zugehörigen Bewertung zufolge lagen die Angaben in einer weitgehend plausiblen Größenordnung [9].

Es ist darauf hinzuweisen, dass im Dossier zu BIC/FTC/TAF [8,9] im Unterschied zur vorliegenden Berechnung der Anteil mit HLA-B\*5701-Allel irrelevant war und stattdessen Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir Berücksichtigung fanden.

### **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**

Der pU beschreibt, dass aus den vorliegenden Daten keine Aussage über wesentliche Änderungen hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz der HIV-Infektion bei Kindern ab 14 kg und im Alter von < 12 Jahren abgeleitet werden kann. Aus diesem Grund geht er bis zum Jahr 2027 davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten konstant bleibt.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
DTG/ABC/3TC	Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 12 Jahren, davon	86	Die vom pU über die gesamte Altersspanne und unabhängig vom Vorbehandlungsstatus ermittelte Anzahl liegt in einer plausiblen Größenordnung. Zu den Anzahlen innerhalb der Patientengruppen nach Fragestellungen macht der pU keine Angaben. Unter der Annahme, dass ausschließlich die im aktuellsten betrachteten Jahr diagnostizierten Fälle keine Vorbehandlung aufweisen, lassen sich ausgehend von der Berechnung des pU 4 <sup>c</sup> therapienaive Kinder mit HIV-1 im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1), 15 <sup>c</sup> therapienaive Kinder mit HIV-1 im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2) und 67 <sup>c</sup> therapiereifere Kinder mit HIV-1 im Alter von 2 bis < 12 Jahren (Fragestellung 3) ermitteln.
	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1)	k. A.	
	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2)	k. A.	
	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 12 Jahren (Fragestellung 3)	k. A.	
<p>a. Angaben des pU  b. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.  c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU</p> <p>DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HLA: humanes Leukozytenantigen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## 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<sup>1</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1):
  - Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit
    - Lopinavir/Ritonavir oder
    - Raltegravir oder
    - Nevirapin oder
    - Atazanavir/Ritonavir oder
    - Darunavir/Ritonavir
- therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion<sup>1</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2):
  - Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit
    - Atazanavir/Ritonavir oder
    - Darunavir/Ritonavir
- therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion<sup>1</sup> im Alter von 2 bis < 12 Jahren (Fragestellung 3):
  - eine patientenindividuelle 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

Gemäß dem G-BA ist für die Fragestellungen 1 und 3 die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel zu beachten. Dies gilt insbesondere für die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

Für die Fragestellungen 1 und 2 gibt der pU im Dossier jeweils eine Kostenspanne über sämtliche der zu berücksichtigenden Therapieregime unter Einbezug verschiedener Darreichungsformen an. Zusätzlich zu den im Dossier enthaltenen Angaben legt der pU eine separate Tabellenkalkulation mit Kostenberechnungen zu den verschiedenen zu

---

<sup>1</sup> Patientinnen und Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B\*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

kombinierenden Wirkstoffen nach Fragestellungen vor. In der vorliegenden Bewertung werden diese ergänzend hinzugezogen, um die Kosten der verschiedenen Therapiealternativen beurteilen zu können, aus denen sich die vom pU vorgelegten Spannen ergeben.

Mit Bezug auf die patientenindividuelle ART (Fragestellung 3) bezieht sich die vorliegende Bewertung auf die vom pU für die entsprechende Patientengruppe vorgelegte Kostenspanne bestehend aus den beiden Therapieregimen

- Abacavir/Lamivudin + Efavirenz (Untergrenze) und
- Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin + Enfuvirtid (Obergrenze).

Diesen ausgewählten Optionen wird in der vorliegenden Bewertung im Rahmen einer beispielhaften kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie gefolgt.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,2,10-26].

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 DTG/ABC/3TC entsprechen den Fachinformationen [1,2]. Der Verbrauch von DTG/ABC/3TC richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU differenziert bei den Angaben zum Verbrauch nach den Patientengruppen der verschiedenen Fragestellungen. Je Fragestellung weist er eine Unter- und eine Obergrenze des Verbrauchs aus. Die Angaben des pU entsprechen den Dosierungen, die sich auf Basis der Gewichtsspannen der verschiedenen Patientengruppen auf Basis der durchschnittlichen Körpergewichte gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 ergeben [4].

Bei Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis < 25 kg und gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren ist bei der Anwendung von DTG/ABC/3TC in der geringen Wirkstärke (5 mg/60 mg/30 mg) zudem zu beachten, dass es gemäß Fachinformation [2] zu abweichenden Dosierungen kommen kann.

## **Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien**

### ***Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellung 1***

Zur Herleitung des Verbrauchs zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Fragestellung 1 setzt der pU für alle Wirkstoffe Darreichungsformen an, die er als kindgerecht betrachtet (beispielsweise Suspension zum Einnehmen). Dabei geht der pU bei den 2- bis < 6-Jährigen von einer Gewichtsspanne von 14 kg bis 20,8 kg aus.

Für Abacavir in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin setzt der pU jeweils für die Unter- und Obergrenze die Wirkstoffe als Lösung zum Einnehmen an. Die vom pU angenommenen Dosierungen entsprechen denjenigen, die sich auf Grundlage der Fachinformationen [16,25,26] ergeben. Wenn man für die Untergrenze stattdessen auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichts 2- bis <3-Jähriger gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 (14,1 kg Körpergewicht) [4] rechnet, ergibt sich für Abacavir und Lamivudin oder Emtricitabin ein geringfügig höherer Verbrauch als vom pU angegeben.

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. In der Kombination von Darunavir und Ritonavir setzt der pU für Darunavir die Suspension zum Einnehmen und für Ritonavir das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen an. Bei der Fixkombination Lopinavir/Ritonavir und bei Nevirapin setzt der pU die Lösung bzw. die Suspension zum Einnehmen an. Für Raltegravir setzt der pU für die Unter- und Obergrenze jeweils Kautabletten an. Für die genannten Darreichungsformen entsprechen die vom pU veranschlagten Dosierungen denjenigen, die sich auf Grundlage der in den Fachinformationen [10,11,13,14,19,21] genannten Dosierungen nach Gewichtsklassen in Verbindung mit den durchschnittlichen Körpergewichten von 2- bis <6-Jährigen gemäß den zuvor erwähnten Mikrozensusdaten ergeben.

Auf die folgenden Besonderheiten ist jedoch hinzuweisen:

Bei Darunavir ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU herangezogene Suspension zum Einnehmen für Patientinnen und Patienten ab 3 Jahren und mit  $\geq 15$  kg Körpergewicht zugelassen sind [19].

Bei Nevirapin (Suspension zum Einnehmen) und der Fixkombination Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) wird der Fachinformation zufolge entweder nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche (KOF) dosiert [10,13]. Der pU veranschlagt jeweils die Dosierung nach dem Körpergewicht. Auf diese Weise ermittelt der pU eine Unter- und eine Obergrenze des Verbrauchs. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass sich ausgehend von der Dosierung nach KOF ein abweichender Verbrauch ergeben würde, der sich auf Grundlage der Gewichtsspanne gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [4] ergibt.

Für Raltegravir (Kautablette) steht in der Untergrenze auch alternativ Raltegravir als Granulat in gleicher Wirkstärke und Dosierung zur Verfügung [20,21].

### ***Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellung 2***

In seiner Berechnung der Jahrestherapiekosten für Fragestellung 2 zieht der pU verschiedene Darreichungsformen heran. Der pU nimmt für die Kombinationstherapien aus mehreren

Wirkstoffen an, dass die Patientinnen und Patienten wirkstoffübergreifend eine einheitliche Darreichungsform erhalten. Ausgehend von dieser Überlegung bildet der pU eine Spanne der Jahrestherapiekosten über die verschiedenen Therapiealternativen. Die vom pU angenommenen Dosierungen entsprechen denjenigen, die sich auf Grundlage der Fachinformationen [11,12,14,16,18,19,22,23,25,26] und des durchschnittlichen Gewichts 6- bis < 12-Jähriger gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 (Spanne: 23,6 kg bis 42,1 kg) [4] ergeben.

Für die Kombination von Abacavir und Lamivudin setzt der pU für die Untergrenze die entsprechende Fixkombination (Filmtablette) an. Diese ist erst ab einem Körpergewicht von mindestens 25 kg zugelassen [23]. Gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 liegt das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen bei 23,6 kg [4]. Ausgehend von diesem geringeren Mindestgewicht kann für die Kombination von Abacavir und Lamivudin in der Untergrenze auch eine lose Kombination von Einzelwirkstoffen erforderlich sein. Für die Obergrenze kombiniert der pU Abacavir und Lamivudin (jeweils als Lösung zum Einnehmen).

Für die Kombination von Abacavir und Emtricitabin setzt der pU jeweils für die Unter- und Obergrenze die Wirkstoffe als Lösung zum Einnehmen an.

In der Kombination von Atazanavir und Ritonavir setzt der pU in der Untergrenze die Kombination aus Atazanavir als Hartkapsel und Ritonavir als Filmtablette an. Für die Obergrenze berücksichtigt der pU die Kombination aus Atazanavir als Pulver zum Einnehmen und Ritonavir als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

In der Kombination von Darunavir und Ritonavir setzt der pU in der Untergrenze die Kombination aus Darunavir und Ritonavir jeweils als Filmtablette an. Für die Obergrenze setzt der pU die Kombination aus Darunavir als Suspension zum Einnehmen und Ritonavir als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen an.

### ***Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellung 3***

In seiner Berechnung für Fragestellung 3 zieht der pU verschiedene Darreichungsformen heran zur Bestimmung der Unter- und Obergrenze (Spanne) der Jahrestherapiekosten.

Für die Untergrenze setzt der pU die Kombination aus Efavirenz (Hartkapseln) in Kombination mit Abacavir/Lamivudin (Filmtablette) als Fixkombination an. Die Angaben entsprechen den Fachinformationen [15,23]. Dabei ist zu beachten, dass die Fixkombination gemäß Fachinformation erst ab einem Körpergewicht von 25 kg zugelassen ist [23].

Für die Obergrenze setzt der pU die Kombination aus Enfuvirtid (Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung) in Kombination mit Tenofoviridisoproxil (Granulat) und Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen) an. Die Angaben des pU zu Enfuvirtid und Emtricitabin

zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [16,24]. Bei Tenofoviridisoproxil kommt es unter Berücksichtigung der Gesamtdosis gemäß Fachinformation zu einem minimal geringeren Verbrauch als vom pU veranschlagt [17].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt 1,77 €. Der pU setzt stattdessen 2,00 € an. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vorliegende Bewertung erfolgt basierend auf den Angaben zum Apothekenverkaufspreis und Herstellerrabatt gemäß Stand der Lauer-Taxe zum 01.01.2023, aber unter Einbezug des Apothekenrabatts von 2,00 €. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bei Annahme des zum 01.01.2023 noch gültigen Apothekenrabatts von 1,77 € andere Kosten ergeben würden.

Die Angaben des pU zu den Kosten von DTG/ABC/3TC als Filmpille in der Wirkstärke 50 mg/600 mg/300 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2023 wieder. Die vom pU angegebenen Kosten von DTG/ABC/3TC als Pille zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Wirkstärke 5 mg/60 mg/30 mg sind nicht bewertbar, da dieses Präparat bis einschließlich 15.04.2023 nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben für die vom pU je Fragestellung herangezogenen Darreichungsformen korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 01.01.2023 wieder. Für Darunavir im Rahmen der Fragestellung 2 fallen geringere Kosten an als vom pU ausgewiesen, da er keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt.

### **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-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen vor dem Beginn einer ART generell stattfinden [27].

Auch für die Fachinformationen mit einer Abacavir-haltigen ART [1,2,23,26,28] (inkl. dem zu bewertenden Arzneimittel) erwähnten Untersuchungen auf das Vorhandensein des HLA-B\*5701-Allels 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 Leberfunktion bei Nevirapin [13] setzt er nicht an.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Bei allen Kombinationen umfassen die Angaben ausschließlich Arzneimittelkosten.

### **Zu den Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die AM-Kosten von DTG/ABC/3TC für die Fragestellung 1 und 3 sind plausibel. Die vom pU berechnete Untergrenze der Arzneimittelkosten für die Patientengruppe der Fragestellung 2 basierend auf der Wirkstärke 50 mg/600 mg/300 mg ist plausibel. Bei der vom pU angegebenen Spanne der Arzneimittelkosten für die Patientengruppe der Fragestellung 2 bezieht sich die Obergrenze nicht auf die vom pU angegebene Obergrenze des Verbrauchs, sondern auf den Verbrauch bei Kindern mit einem Körpergewicht von 20 kg bis < 25 kg [2]. Dies liegt darin begründet, dass sich daraus (unter Annahme der vom pU angesetzten Packungskosten) höhere Kosten ergeben als bei Annahme der Verbrauchsobergrenze. Zusätzlich ist zu beachten, dass es bei der Anwendung von DTG/ABC/3TC in der geringen Wirkstärke (5 mg/60 mg/30 mg) bei gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren zu abweichenden Kosten kommen kann (siehe Abschnitt II 2.2).

### **Zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die jeweiligen vom pU vorgelegten Darreichungsformen. Die separat vom pU vorgelegte Tabellenkalkulation beinhaltet je Wirkstoff und Fragestellung weitere Berechnungen auf Basis alternativer Darreichungsformen. Bei Annahme alternativer Darreichungsformen können sich abweichende Kosten ergeben.

### ***Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellung 1***

Die Bewertung der Jahrestherapiekosten der Fragestellung 1 beziehen sich ausschließlich auf die vom pU gewählten kindgerechten Darreichungsformen (siehe Abschnitt II 2.2).

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Abacavir, Lamivudin und Emtricitabin sind jeweils in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung und in der Obergrenze plausibel.

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

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Raltegravir in der Untergrenze (Granulat oder Hartkapsel [siehe Abschnitt II 2.2]) sind plausibel. Die Angaben des pU zu der Obergrenze sind ebenfalls plausibel.

Für Nevirapin geht der pU ebenfalls von der Dosierung nach Körpergewicht aus. Die Angabe der Arzneimittelkosten des pU dazu ist plausibel. Die Anwendung der Dosierung nach KOF (siehe Abschnitt II 2.2) würde zu abweichenden Arzneimittelkosten führen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Atazanavir in Kombination mit Ritonavir sind in der Unter- und Obergrenze plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Darunavir in Kombination mit Ritonavir sind plausibel.

### ***Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellung 2***

Die Bewertung der Jahrestherapiekosten der Fragestellung 2 bezieht sich auf die Darreichungsformen, die im Rahmen der Bildung einer Gesamtspanne vom pU berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt II 2.2).

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten der Kombination von Abacavir und Lamivudin in der Untergrenze ist für die Fixkombination plausibel. Dabei ist zu beachten, dass bei dem Einsatz einer losen Kombination von Einzelwirkstoffen die Arzneimittelkosten in der Untergrenze abweichen können (siehe Abschnitt II 2.2). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Abacavir und Lamivudin in der Obergrenze (jeweils als Lösung zum Einnehmen) sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Emtricitabin sind in der Unter- und Obergrenze plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Atazanavir in Kombination mit Ritonavir sind in der Unter- und Obergrenze plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Darunavir in Kombination mit Ritonavir sind in der Untergrenze überschätzt, da der pU bei Darunavir (Filmtablette) keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Kosten für Ritonavir in der Untergrenze sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Darunavir in Kombination mit Ritonavir in der Obergrenze sind plausibel.

### ***Zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien der Fragestellung 3***

Für das vom pU ausgewählte Regime (Efavirenz [Hartkapsel] + Abacavir/Lamivudin [Filmtablette]) zur Bestimmung der Untergrenze sind die Angaben für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 25 kg plausibel.

Für das vom pU ausgewählte Regime (Enfuvirtid [Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen] + Tenofoviridisoproxil [Granulat] + Emtricitabin [Lösung zum Einnehmen]) zur Bestimmung der Obergrenze sind die Angaben insgesamt in der Größenordnung plausibel. Dabei sind die Angaben zu Enfuvirtid und Emtricitabin plausibel. Die Angabe zu Tenofoviridisoproxil ist trotz geringfügiger Abweichung beim Verbrauch (siehe Abschnitt II 2.2) in der Größenordnung plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
DTG/ABC/3TC	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1)	9791,53–11 749,84	0	0	9791,53–11 749,84	Die Angaben des pU zu den Fragestellungen 1 und 2 sind plausibel. Die vom pU berechnete Untergrenze der Arzneimittelkosten für die Patientengruppe der Fragestellung 2 basierend auf der Wirkstärke 50 mg/600 mg/300 mg ist plausibel. Bei der vom pU angegebenen Spanne der Arzneimittelkosten für die Patientengruppe der Fragestellung 2 bezieht sich die Obergrenze nicht auf die vom pU angegebene Obergrenze des Verbrauchs, sondern auf den Verbrauch bei Kindern mit einem Körpergewicht von 20 bis < 25 kg [2]. Dies liegt darin begründet, dass sich daraus (unter Annahme der vom pU angesetzten Packungskosten) höhere Kosten ergeben als bei Annahme der Verbrauchsobergrenze. Zusätzlich ist zu beachten, dass es bei der Anwendung von DTG/ABC/3TC in der geringen Wirkstärke (5 mg/60 mg/30 mg) bei gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren zu abweichenden Kosten kommen kann (siehe Abschnitt II 2.2).
	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2)	11 382,97–11 749,84	0	0	11 382,97–11 749,84	
	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von < 12 Jahren (Fragestellung 3)	9791,53–11 749,84	0	0	9791,53–11 749,84	

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin  jeweils in Kombination mit:	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von 2 bis < 6 Jahren (Fragestellung 1)	<b>1866,17<sup>c</sup>– 2772,60<sup>c</sup></b> + 1581,12 <sup>c</sup> – <b>2349,09<sup>c</sup></b>	0	0	<b>1866,17<sup>c</sup>– 2772,60<sup>b</sup></b> + 1581,12 <sup>c</sup> – <b>2349,09<sup>c</sup></b>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Abacavir, Lamivudin und Emtricitabin sind jeweils in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung und in der Obergrenze plausibel.	
+ Lopinavir/Ritonavir oder		1866,17 <sup>c</sup> – 2772,60 <sup>c</sup>  + <b>1496,21<sup>c</sup>– 2222,94<sup>c</sup></b>	0	0	1866,17 <sup>c</sup> – 2772,60 <sup>c</sup>  + <b>1469,21<sup>c</sup>– 2222,94<sup>c</sup></b>		
+ Raltegravir oder		+ 3077,11 <sup>c</sup> – 4835,47 <sup>c</sup>	0	0	+ 3077,11 <sup>c</sup> – 4835,47 <sup>c</sup>		Die Angaben zu Lopinavir/Ritonavir sind plausibel. Auf Basis alternativer Dosierungen können sich abweichende Kosten ergeben.
+ Nevirapin oder		+ <b>2518,62<sup>d</sup>– 3777,93<sup>e</sup></b>	0	0	+ <b>2518,62<sup>d</sup>– 3777,93<sup>e</sup></b>		
		+ 3170,03 <sup>f</sup> – 4755,04 <sup>f</sup>	0	0	+ 3170,03 <sup>f</sup> – 4755,04 <sup>f</sup>		Die Angaben zu Nevirapin sind plausibel. Auf Basis alternativer Dosierungen können sich abweichende Kosten ergeben.

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
+ Atazanavir		+ 7174,44 <sup>g</sup> – <b>8968,05<sup>g</sup></b>	0	0	+ 7174,44 <sup>g</sup> – <b>8968,05<sup>g</sup></b>	Die Angaben zu Atazanavir und Ritonavir sind plausibel.
+ Ritonavir oder		+ <b>683,40<sup>h</sup></b>	0	0	+ <b>683,40<sup>h</sup></b>	
+ Darunavir <sup>h</sup>		7666,53 <sup>f</sup> + 683,40 <sup>h</sup>	0	0	+ 7666,53 <sup>f</sup> + 683,40 <sup>h</sup>	Die Angaben zu Darunavir und Ritonavir sind plausibel.
+ Ritonavir						
<b>Gesamtspanne<sup>a</sup> der Fragestellung 1:</b>		<b>=5881,00– 14 773,17</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>=5881,00– 14 773,17</b>	
Abacavir + Lamivudin oder	therapienaive Kinder mit HIV-1- Infektion <sup>b</sup> im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Fragestellung 2)	<b>743,18<sup>i</sup>– 8386,79<sup>c</sup></b>	0	0	<b>743,18<sup>i</sup>– 8386,79<sup>c</sup></b>	Die Angaben zu Abacavir/Lamivudin sind in der Untergrenze für die Fixkombination plausibel. Dabei ist zu beachten, dass bei dem Einsatz einer losen Kombination von Einzelwirkstoffen die Arzneimittelkosten in der Untergrenze abweichen können. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Abacavir und Lamivudin in der Obergrenze (jeweils als Lösung zum Einnehmen) sind plausibel. Die Angaben zu Emtricitabin sind in der Unter- und Obergrenze plausibel.
Abacavir		3145,83 <sup>c</sup> – <b>4998,68<sup>c</sup></b>	0	0	3145,83 <sup>c</sup> – <b>4998,68<sup>c</sup></b>	
+ Emtricitabin		+ 2522,18 <sup>c</sup> – <b>4274,88<sup>c</sup></b>	0	0	+ 2522,18 <sup>c</sup> – <b>4274,88<sup>c</sup></b>	
jeweils in Kombination mit:						

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
+ Atazanavir		+ 2923,41 <sup>l</sup> – 10 761,66 <sup>g</sup>	0	0	+ 2923,41 <sup>l</sup> – 10 761,66 <sup>g</sup>	Die Angaben zu Atazanavir und Ritonavir sind plausibel.
+ Ritonavir oder		+ 424,98 <sup>m</sup> – 683,40 <sup>h</sup>	0	0	+ 424,98 <sup>m</sup> – 683,40 <sup>h</sup>	
+ Darunavir		+ 3232,14 <sup>m</sup> – 10 222,04 <sup>f</sup>	0	0	+ 3232,14 <sup>m</sup> – 10 222,04 <sup>f</sup>	Die Angaben zu Darunavir sind in der Untergrenze überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Angaben in der Obergrenze sind plausibel. Die Angaben für Ritonavir sind in der Unter- und Obergrenze plausibel.
+ Ritonavir		+ 424,98 <sup>m</sup> – 683,40 <sup>h</sup>	0	0	+ 424,98 <sup>m</sup> – 683,40 <sup>h</sup>	
<b>Gesamtspanne<sup>a</sup> der Fragestellung 2:</b>		<b>=4091,57– 20 718,62</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>=4091,57– 20 718,62</b>	
eine patienten-individuelle ART <sup>n</sup>	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup> im Alter von < 12 Jahren (Fragestellung 3)	4007,01– 36 217,40	0	0	4007,01– 36 217,40	Die Angaben sind für das vom pU gewählte Regime in der Untergrenze für Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 25 kg plausibel.
Abacavir/ Lamivudin <sup>i</sup> + Efavirenz		743,18 + 3263,83	0	0	743,18 + 3263,83	
Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin		6186,29 + 4274,88	0	0	6186,29 + 4274,88	
+ Enfuvirtid		+ 25 756,23			+ 25 756,23	

Tabelle 3: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. In den Fällen, in denen der pU zur Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Gesamtkostenspanne aus verschiedenen Kostenkomponenten bildet, sind die dafür vom pU herangezogenen Kostenkomponenten <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>c. Art der Darreichungsform: Lösung zum Einnehmen</p> <p>d. Art der Darreichungsform: Kautablette bzw. Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</p> <p>e. Art der Darreichungsform: Kautablette</p> <p>f. Art der Darreichungsform: Suspension zum Einnehmen</p> <p>g. Art der Darreichungsform: Pulver zum Einnehmen</p> <p>h. Art der Darreichungsform: Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</p> <p>i. Darunavir ist für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 3 Jahren und mit <math>\geq 15</math> kg Körpergewicht zugelassen [18,19].</p> <p>j. Die Angabe bezieht sich auf die Fixkombination Abacavir/Lamivudin (Filmtabletten), die ab einem Körpergewicht von 25 kg zugelassen ist [23].</p> <p>k. Die Angabe besteht aus Kosten in Höhe von 4998,68 € für Abacavir und in Höhe von 3388,11 € für Lamivudin (jeweils Lösung zum Einnehmen).</p> <p>l. Art der Darreichungsform: Hartkapsel</p> <p>m. Art der Darreichungsform: Filmtablette</p> <p>n. 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; DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU rechnet mit einem signifikanten Versorgungsanteil von DTG/ABC/3TC, da diese laut pU in den Leitlinien vorrangig empfohlen werden. Laut pU lässt sich dieser jedoch nicht quantifizieren. Der pU geht nicht davon aus, dass Therapieabbrüche den Versorgungsanteil im Wesentlichen beeinflussen und verweist dabei auf die Zulassungsstudie IMPAACT 2019. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformation DTG/ABC/3TC bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist [1,2]. Darüber hinaus dürfe DTG/ABC/3TC nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 sind. Jedoch geht der pU davon aus, dass diese Kontraindikationen die Zielpopulation nicht einschränken. Laut pU kann von einer überwiegenden Anwendung im ambulanten Versorgungsbereich ausgegangen werden.

### II 3 Literatur

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

1. ViiV Healthcare. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. 2023.
2. ViiV Healthcare. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. 2023.
3. Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0 [online]. [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://survstat.rki.de>.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Online-Datenbank: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2017. Geschlechter: Alle Geschlechter [online]. [Zugriff: 05.01.2023]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=91016196&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=91016196&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)
5. Orkin C, Wang J, Bergin C et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B\*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20(5): 307-314. <https://dx.doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283390666>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
7. Statistisches Bundesamt. DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2021 [online]. [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
8. Gilead Sciences. Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/913/#dossier>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen); Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-134\\_bictegravir-emtricitabin-tenofoviralfenamid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-134_bictegravir-emtricitabin-tenofoviralfenamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
10. AbbVie Deutschland. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006272>.

11. AbbVie Deutschland. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020830>.
12. betapharm Arzneimittel. Fachinformation Atazanavir beta 150 mg Hartkapseln, Atazanavir beta 200 mg Hartkapseln, Atazanavir beta 300 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2201638>.
13. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007441>.
14. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021182>.
15. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006149>.
16. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008779>.
17. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014379>.
18. Hexal. Fachinformation Darunavir HEXAL 600 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2196574>.
19. Janssen-Cilag International. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014318>.
20. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation ISENTRESS 100 mg Granulat [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020337>.
21. Merck, Sharp & Dohme. Fachinformation ISENTRESS 100 mg Kautabletten, ISENTRESS 25 mg Kautabletten [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014420>.
22. Mylan Pharmaceuticals. Fachinformation Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022799>.

23. Ratiopharm. Fachinformation Abacavir/Lamivudin ratiopharm 600 mg/300 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021053>.
24. Roche Registration. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel [online]. 2018 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617>.
25. ViiV Healthcare. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007835>.
26. ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006290>.
27. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 8 [online]. 2020 [Zugriff: 05.07.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/055-001l\\_Antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV\\_Infektion\\_2021-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001l_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_2021-06.pdf).
28. ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006283>.