

IQWiG-Berichte – Nr. 616

**Elvitegravir/Cobicistat/
Emtricitabin/
Tenofoviralfenamid
(HIV-Infektion bei Kindern) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-01
Version: 1.0
Stand: 12.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (HIV-Infektion bei Kindern) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.01.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-01

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Elena Bardach
- Simone Johner
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll
- Dorothea Sow
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviralfenamid, HIV-Infektionen, Kind, Nutzenbewertung

Keywords: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide, HIV Infections, Child, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	8
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	8
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	9
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	9
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	9
2.7.2.3.2 Studienpool	10
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	10
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	10
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	10
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	11
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	11
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	11

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	11
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	11
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	11
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	12
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	12
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	12
3	Kosten der Therapie	13
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	13
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	13
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	16
3.2.1	Behandlungsdauer	17
3.2.2	Verbrauch	17
3.2.3	Kosten.....	17
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6	Versorgungsanteile	18
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	18
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	20
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	20
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
5	Literatur	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF.....	3
Tabelle 3: EVG/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF.....	5
Tabelle 5: EVG/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 6: EVG/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
COBI	Cobicistat
DRV	Darunavir
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HLA	Human Leukocyte Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV	Lopinavir
MRC	Maraviroc
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.01.2018 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. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Für die Bewertung war zudem 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<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
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.01.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, die mit einem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und bei denen andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	therapienaive Kinder von 6 bis < 12 Jahren	ART aus 2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder 1 Proteaseinhibitor (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r)
2	antiretroviral vorbehandelte Kinder von 6 bis < 12 Jahren	individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung 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.
b: Die Kombination von FTC und 3TC ist kontraindiziert.
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin;
COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LPV: Lopinavir; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin;
r: Ritonavir; TAF: Tenofoviralafenamid

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend.

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 (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 liegen Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Kinder von 6 bis < 12 Jahren	ART aus 2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder 1 Proteaseinhibitor (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r)	Zusatznutzen nicht belegt
antiretroviral vorbehandelte Kinder von 6 bis < 12 Jahren	individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung 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: Die Kombination von FTC und 3TC ist kontraindiziert. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LPV: Lopinavir; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; r: Ritonavir; TAF: Tenofoviralfenamid		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, die mit einem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und bei denen andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	therapienaive Kinder von 6 bis < 12 Jahren	ART aus 2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder 1 Proteaseinhibitor (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r)
2	antiretroviral vorbehandelte Kinder von 6 bis < 12 Jahren	individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung 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.
 b: Die Kombination von FTC und 3TC ist kontraindiziert.
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin;
 COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin;
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LPV: Lopinavir; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin;
 r: Ritonavir; TAF: Tenofovirafenamid

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitgehend (siehe Abschnitt 2.7.1).

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 (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu EVG/COBI/FTC/TAF (Stand zum 20.11.2017)
- bibliografische Recherche zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 20.11.2017)
- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 20.11.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 18.01.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert weder für Fragestellung 1 (therapienaive Kinder) noch für Fragestellung 2 (antiretroviral vorbehandelte Kinder).

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung. Zwar stellt er in Modul 4 A aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und klinischen Relevanz die Ergebnisse der 1-armigen Zulassungsstudie GS-US-292-0106 dar, zieht diese aber explizit nicht zur Zusatznutzenbewertung heran.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt weder für die Fragestellung 1 noch für die Fragestellung 2 Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF zur Behandlung von Kindern von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sind, und bei denen andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Kinder von 6 bis < 12 Jahren	ART aus 2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder 1 Proteaseinhibitor (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r)	Zusatznutzen nicht belegt
antiretroviral vorbehandelte Kinder von 6 bis < 12 Jahren	individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung 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: Die Kombination von FTC und 3TC ist kontraindiziert.
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin;
 COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin;
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LPV: Lopinavir; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin;
 r: Ritonavir; TAF: Tenofoviralfenamid

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für therapienaive Kinder (Fragestellung 1) eine ART aus 2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder 1 Proteaseinhibitor (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für antiretroviral vorbehandelte Kinder (Fragestellung 2) hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen festgelegt.

Der pU folgt dieser Festlegung weitgehend. Allerdings schließt er AZT und LPV als mögliche Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus, da beide Wirkstoffe aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr als Standardtherapie zu betrachten seien. Die Vorgehensweise des pU hat keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da dadurch keine relevante Studie ausgeschlossen wurde.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist, den Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sind, und bei denen andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind, zu bewerten. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Die Kriterien des pU für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind zur Beantwortung der Fragestellung weitgehend geeignet. Bei der Vergleichstherapie berücksichtigt er jedoch im Gegensatz zur Festlegung des G-BA die Wirkstoffe AZT und LPV nicht (siehe Abschnitt 2.7.1). Des Weiteren schließt der pU Studien zu Patientinnen und Patienten mit anderen Infektionen aus ohne dies näher zu erläutern. Dies ist nicht nachvollziehbar, da Kinder mit einer Koinfektion wie zum Beispiel Hepatitis B gemäß Zulassung nicht von einer Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF ausgeschlossen sind [3]. Die Vorgehensweise des pU hat jedoch keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools und somit keine weiteren Konsequenzen für die Bewertung.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Daraus ergab sich keine relevante Studie für die vorliegende Dossierbewertung.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert keine relevante Studie (RCT) zum Nachweis des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

Im Abschnitt zu weiteren Untersuchungen (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3) präsentiert der pU die Ergebnisse zur Zulassungsstudie GS-US-292-0106 [4]. Der pU gibt an, die Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und klinischen Relevanz darzustellen, sie aber nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Der Einschätzung des pU, dass diese Studie nicht für die Nutzenbewertung relevant ist, wird gefolgt. Es handelt sich um eine unkontrollierte Studie und somit liegt kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die vom pU dargestellten Daten zu dieser Studie werden daher nicht kommentiert.

Insgesamt legt der pU keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor und er beansprucht auch keinen Zusatznutzen für die vorliegende Indikation. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine RCTs vor (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wird die Studie GS-US-292-0106 aufgeführt. Der pU zieht weder diese Studie noch andere weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF heran.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Da der pU die im Dossier präsentierte Studie GS-US-292-0106 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht, verzichtet er auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass für die pädiatrische Patientengruppe im Alter von 6 bis < 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg aufgrund der bislang wenigen zugelassenen Arzneimittel ein besonders hoher therapeutischer Bedarf bestehe. EVG/COBI/FTC/TAF stelle eine relevante Therapieoption dar, welche neben der hohen Wirksamkeit eine hohe Verträglichkeit aufweise. EVG/COBI/FTC/TAF sei das erste für diese Patientengruppe verfügbare Single-Tablet-Regime und fördere somit die Adhärenz. Abschließend gibt der pU an, dass keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg vorliegen, und leitet keinen Zusatznutzen ab.

Dem pU wird darin gefolgt, dass in der vorliegenden Indikation keine Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF vorliegen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Auf eine Kommentierung der Verwendung von Surrogatendpunkten wird verzichtet, da der pU keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorlegt.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF. EVG/COBI/FTC/TAF ist zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg zugelassen, die mit einem HIV-1 infiziert sind und bei denen andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Außerdem sollte eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min nicht eingeleitet werden [3].

In der vorliegenden Bewertung sind nur Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, zu betrachten, da nur diese neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen sind.

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in therapienaive und antiretroviral vorbehandelte Kinder.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für EVG/COBI/FTC/TAF ein sehr gutes Wirksamkeitsprofil sowie ein im Vergleich zu bereits auf dem Markt verfügbaren Wirkstoffen verbessertes Sicherheitsprofil.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Patientenzahl in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedfälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [5]. Die Datenbankabfrage bezieht sich auf den Datenstand vom 01.11.2017 (Berichtszeitraum bis Ende August 2017). Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2001 bis 2017. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedfälle in den jeweiligen Diagnosejahren differenziert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2001 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2017 in die Alterskategorie 6 bis < 12 Jahre fallen. Er nimmt an, dass sämtliche gemeldeten Fälle zum Abfragezeitpunkt noch leben und ermittelt so eine Anzahl von 101 Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die im Jahr 2017 mit HIV infiziert sind. Diese 101 Kinder betrachtet der pU als Untergrenze.

Auf der anderen Seite verweist der pU auf Epidemiologische Bulletins des RKI aus den Jahren 2010 bis 2014 [6-10], in denen jeweils beschrieben wird, dass etwa 200 Kinder unter 15 Jahren mit einer HIV-Infektion leben. Diese 200 Fälle setzt der pU als Obergrenze der Anzahl von Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren an, die im Jahr 2017 mit HIV infiziert sind.

Der pU trifft die Annahme, dass alle 101 bis 200 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, sowohl therapienaiv als auch antiretroviral vorbehandelt sind.

Gemäß der Fachinformation soll die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden [3]. Der pU merkt an, dass zur Abschätzung der Patientenzahl mit einer eGFR unter 30 ml/min bei Kindern keine Daten vorliegen. Er geht davon aus, dass Kinder in diesem Alter nicht von einer eGFR unter 30 ml/min betroffen sind, sodass er die Zielpopulation nicht weiter reduziert.

Weiterhin soll gemäß der Fachinformation EVG/COBI/FTC/TAF angewendet werden, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind [3]. Der pU merkt an, dass aufgrund von mangelnder Datenlage, keine Aussage bzgl. der Eingrenzung infolge von Toxizitäten gemacht werden kann. Er trifft die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten derartige Toxizitäten aufweisen, sodass die Zielpopulation nicht reduziert wird.

Therapienaive Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren

Ausgehend von 2 deutschen Kohortenstudien geht der pU davon aus, dass 5,9 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen NRTI aufweisen [11,12] und damit für eine Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF nicht infrage kommen. Dementsprechend reduziert der pU die zuvor ermittelte Anzahl der Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die im Jahr 2017 mit HIV infiziert sind (101 bis 200), um die Rate der Resistenzmutation (5,9 %).

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,5 % [13,14] berechnet der pU eine Anzahl von 84 bis 165 therapienaiven Kindern in der GKV-Zielpopulation.

Antiretroviral vorbehandelte Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren

Der pU geht davon aus, dass die Rate der Resistenzmutationen gegenüber Raltegravir (RAL) bei 4,9 % [15,16] liegt. Außerdem geht er davon aus, dass die Rate an Resistenzmutationen gegenüber FTC 10,16 % [17,18] und gegenüber Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF) 1,14 % ist [17-19]. Der pU merkt an, dass er in Ermangelung von aussagekräftigen Real-Life-Daten zur K65R-Mutation unter TAF die Prävalenzen der K65R-Mutation unter TDF berücksichtigt. Alle Raten summieren sich auf 16,2 %.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,5 % [13,14] berechnet der pU eine Anzahl von 75 bis 148 antiretroviral vorbehandelten Kindern in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der therapienaiven und antiretroviral vorbehandelten Kinder in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedaten. Das Vorgehen ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die folgenden methodischen Schwächen führen jedoch zur Überschätzung der Angaben:

- 1) Die vom pU angesetzte Obergrenze der Anzahl von Kindern mit HIV im Jahr 2017 bezieht sich auf Kinder < 15 Jahre und nicht auf die gemäß Fachinformation [3] relevante Altersgruppe (6 bis < 12 Jahre).
- 2) Der pU berücksichtigt bei seiner Untergrenze keine Sterbefälle.
- 3) Des Weiteren geht der pU nicht auf die Einschränkung der Zielpopulation auf Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg ein.
- 4) Weiterhin soll gemäß der Fachinformation EVG/COBI/FTC/TAF angewendet werden, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind [3]. Der pU trifft die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten derartige Toxizitäten aufweisen, sodass die Zielpopulation nicht reduziert wird.
- 5) Der pU trifft die Annahme, dass alle 101 bis 200 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, sowohl therapienaiv als auch antiretroviral vorbehandelt sind, statt die Kinder nach dem Vorhandensein der ART zu unterteilen. Es ist davon auszugehen, dass nur die Kinder, die im jeweiligen Jahr neu diagnostiziert werden, als sicher therapienaiv gelten können.
- 6) Die Angaben des pU zur Rate an Resistenzmutationen aus den Quellen lassen sich nicht vollständig nachvollziehen. Beispielsweise stützt der pU seine Angaben zu FTC auf 2 Quellen [17,18]. Es handelt sich um jeweils eine französische und eine US-amerikanische Stichprobe, in denen 14,8 % beziehungsweise 17,9 % als Raten der Resistenzmutationen gegenüber FTC dokumentiert werden. Der vom pU auf dieser Grundlage berechnete Wert von 10,16 % lässt sich nicht reproduzieren, da im Dossier nur angegeben wird, dass eine Gewichtung nach Fallzahl und eine Extrapolation stattgefunden haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind insbesondere hinsichtlich der Altersgruppe. In den beiden Quellen wurde keine Alterseinschränkung vorgenommen.

Die Anzahl der therapienaiven und antiretroviral vorbehandelten Kinder in der GKV-Zielpopulation stellt daher eine Überschätzung dar.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass auch bisher nicht diagnostizierte Kinder, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU erwartet, dass die Anzahl der Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einer HIV-Infektion konstant bleibt.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Für therapienaive Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie

- eine ART aus
 - 2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und
 - 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder
 - 1 Proteaseinhibitor (LPV oder ATV oder DRV jeweils in Kombination mit Ritonavir [r]).

Der pU berücksichtigt nicht die Wirkstoffe LPV und AZT. Er operationalisiert die Kombinationen aus 2 NRTI mit ABC/3TC oder ABC/FTC als Sockeltherapie, da die Kombination aus FTC und 3TC gemäß der Fachinformation von FTC nicht empfohlen wird [20].

Der pU gibt an, dass die kostengünstigste Kombination EFV + ABC/3TC (9426,17 €ab dem 2. Jahr), während die kostenintensivste Kombination ATV/r + ABC/FTC (17 909,82 €ab dem 2. Jahr) darstellt. Die kostengünstigste Variante ist jedoch die Kombination mit EFV + 3TC/AZT im Vergleich zu EFV + ABC/3TC.

Für antiretroviral vorbehandelte Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie

- eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Der pU operationalisiert die individuelle ART als Therapieregime bestehend aus 2 NRTI (ABC/3TC und FTC + TDF) und einem 3. Partner (EFV, RAL sowie Maraviroc [MRC]).

Der pU gibt an, dass die kostengünstigste Kombination EFV + ABC/3TC (9426,17 € ab dem 2. Jahr), während die kostenintensivste Kombination MRC + FTC + TDF (22 191,70 € ab dem 2. Jahr) darstellt. Die kostengünstigste Variante ist jedoch die Kombination mit EFV + 3TC/AZT im Vergleich zu EFV + ABC/3TC.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von EVG/COBI/FTC/TAF sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [3].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [20-32].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von EFV, ATV, DRV, MRC und TDF richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU gibt basierend auf den Fachinformationen [24-27,32] jeweils eine Untergrenze mit einem Körpergewicht von 25 kg und eine Obergrenze mit einem Körpergewicht von 40 kg an. Der pU begründet die Wahl der Obergrenze mit 40 kg nicht. In der Publikation Stolzenberg [33] ist das durchschnittliche Gewicht für 11-jährige Jungen 43,2 kg und 11-jährige Mädchen 43,8 kg. Dementsprechend ist die Annahme des pU plausibel.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von EVG/COBI/FTC/TAF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel und nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [3,20-32].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der zu bewertenden Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, außer EFV, geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 15.11.2017 wieder.

Der pU berücksichtigt bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht den Festbetrag und den Herstellerrabatt von EFV für die Wirkstärke 600 mg.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Vor der Anwendung von ABC/3TC oder ABC ist eine Überprüfung des Vorhandenseins des Human Leukocyte Antigen (HLA) B*5701-Allels notwendig [22,28]. Dafür setzt der pU die Leistung „Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B, -C“ (Einheitlicher-Bewertungsmaßstab[EBM]-Ziffer 32935) in Höhe von 76,70 € für das 1. Jahr an [34]. Diese Leistung entfällt in den Folgejahren.

Vor der Anwendung von MRC ist ein genotypischer Test notwendig [32]. Dafür setzt der pU die Leistung „Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten“ (EBM-Ziffer 32821) in Höhe von 260,00 € für das 1. Jahr an [34]. Diese Leistung entfällt in den Folgejahren.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für EVG/COBI/FTC/TAF Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 13 160,68 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten zu EVG/COBI/FTC/TAF sind plausibel und nachvollziehbar.

Der pU gibt sowohl für therapienaive als auch antiretroviral vorbehandelte Kinder an, dass die kostengünstigste Kombination EFV + ABC/3TC (9426,17 € ab dem 2. Jahr) darstellt. Die kostengünstigste Variante ist jedoch die Kombination mit 3TC/AZT im Vergleich zu ABC/3TC. Außerdem berücksichtigt der pU den Festbetrag von EFV für die Wirkstärke 600 mg nicht.

Für therapienaive Kinder stellt der pU die kostenintensivste Kombination ATV/r + ABC/FTC (17 909,82 € ab dem 2. Jahr) dar. Für antiretroviral vorbehandelte Kinder stellt der pU die kostenintensivste Kombination MRC + FTC + TDF (22 191,70 € ab dem 2. Jahr) dar. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von EVG/COBI/FTC/TAF ausführlich dar und geht für das Jahr 2017 von einem Versorgungsanteil von 10 % aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl therapienaiver und antiretroviral vorbehandelter Kinder in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen behaftet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insgesamt eine Überschätzung dar, insbesondere, weil der pU alle 101 bis 200 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, sowohl der Gruppe der therapienaiven als auch den antiretroviral vorbehandelten zuteilt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von EVG/COBI/FTC/TAF sind plausibel.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht vollständig, da er die 2 Wirkstoffe LPV und AZT nicht berücksichtigt.

Der pU gibt sowohl für therapienaive als auch antiretroviral vorbehandelte Kinder an, dass die kostengünstigste Kombination EFV + ABC/3TC (9426,17 € ab dem 2. Jahr) darstellt. Die kostengünstigste Variante ist jedoch die Kombination mit 3TC/AZT im Vergleich zu ABC/3TC. Außerdem berücksichtigt der pU den Festbetrag von EFV für die Wirkstärke 600 mg nicht.

Für therapienaive Kinder stellt der pU die kostenintensivste Kombination ATV/r + ABC/FTC (17 909,82 € ab dem 2. Jahr) dar. Für antiretroviral vorbehandelte Kinder stellt der pU die kostenintensivste Kombination MRC + FTC + TDF (22 191,70 € ab dem 2. Jahr) dar. Dies ist plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

EVG/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung einer HIV-1-Infektion wie folgt angewendet:

- bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg,
- bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF für die pädiatrische Patientengruppe im Alter von 6 bis < 12 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: EVG/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Kinder von 6 bis < 12 Jahren	ART aus 2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder 1 Proteaseinhibitor (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r)	Zusatznutzen nicht belegt
antiretroviral vorbehandelte Kinder von 6 bis < 12 Jahren	individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung 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: Die Kombination von FTC und 3TC ist kontraindiziert. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LPV: Lopinavir; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse- Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; r: Ritonavir; TAF: Tenofoviralfenamid		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TAF	therapienaive Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg mit einer HIV-1-Infektion	84–165	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen behaftet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Überschätzung dar, insbesondere, weil der pU 101 bis 200 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, sowohl der Gruppe der terapienaiven als auch den antiretroviral vorbehandelten zuteilt. Es ist davon auszugehen, dass nur die Kinder, die im jeweiligen Jahr neu diagnostiziert werden, als sicher terapienaiv gelten können. Grundsätzlich ist anzumerken, dass auch bisher nicht diagnostizierte Kinder, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden könnten, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen können.
	antiretroviral vorbehandelte Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg mit einer HIV-1-Infektion	75–148	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen behaftet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Überschätzung dar, insbesondere, weil der pU 101 bis 200 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren, sowohl der Gruppe der terapienaiven als auch den antiretroviral vorbehandelten zuteilt. Grundsätzlich ist anzumerken, dass auch bisher nicht diagnostizierte Kinder, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden könnten, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen können.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofovirafenamid</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TAF	Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg mit einer HIV-1-Infektion	13 160,68	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel und nachvollziehbar.
2 NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder AZT) und 1 NNRTI (EFV oder NVP) oder 1 Proteaseinhibitor (LPV/r oder ATV/r oder DRV/r)	therapienaive Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg mit einer HIV-1-Infektion	9426,17 ^b bis 17 909,82 ^b	Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht vollständig, da er die 2 Wirkstoffe LPV und AZT nicht berücksichtigt. Der pU gibt an, dass die kostengünstigste Kombination EFV + ABC/3TC (9426,17 €ab dem 2. Jahr) darstellt. Die kostengünstigste Variante ist jedoch die Kombination mit 3TC/AZT im Vergleich zu ABC/3TC. Außerdem berücksichtigt der pU den Festbetrag von EFV für die Wirkstärke 600 mg nicht. Die kostenintensivste Kombination stellt gemäß pU ATV/r + ABC/FTC (17 909,82 €ab dem 2. Jahr) dar. Dies ist plausibel.
individuelle ART	antiretroviral vorbehandelte Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg mit einer HIV-1-Infektion	9426,17 ^b bis 22 191,70 ^b	Der pU gibt an, dass die kostengünstigste Kombination EFV + ABC/3TC (9426,17 €ab dem 2. Jahr) darstellt. Die kostengünstigste Variante ist jedoch die Kombination mit 3TC/AZT im Vergleich zu ABC/3TC. Außerdem berücksichtigt der pU den Festbetrag von EFV für die Wirkstärke 600 mg nicht. Die kostenintensivste Kombination stellt gemäß pU MRC + FTC + TDF (22 191,70 €ab dem 2. Jahr) dar. Dies ist plausibel.
<p>a: Angaben des pU b: Kosten ab dem 2. Jahr 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; LPV: Liponavir; MRC: Maraviroc; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r: Ritonavir; RAL: Raltegravir; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat)</p>			

4.5 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 RMP beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. EVG/COBI/FTC/TAF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.“

EVG/COBI/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da dies zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TAF führen kann: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Johanniskraut, Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, Midazolam (oral) und Triazolam.

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*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*
- *Kinder und Jugendliche*

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen (≥ 12 Jahre, Körpergewicht ≥ 35 kg) mit einer geschätzten CrCl von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder < 12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung erlauben. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 30 mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei dieser Patientenpopulation nur begrenzte Daten vorliegen. EVG/COBI/FTC/TAF sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung auf unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden.

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wurde EVG/COBI/FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF nicht erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern < 6 Jahren oder einem Körpergewicht < 25 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Während der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF sollte deshalb eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. EVG/COBI/FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gilead. Genvoya 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2017 [Zugriff: 30.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gilead Sciences. Pharmacokinetics, safety, and antiviral activity of the elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) single tablet regimen (STR) in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adolescents and virologically suppressed children: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.08.2017 [Zugriff: 30.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854775>.
5. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0: HIV-Inzidenzen bei Kindern in Deutschland [online]. [Zugriff: 17.11.2017]. URL: <https://survstat.rki.de/>.
6. Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag 2010: zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2010. Epidemiologisches Bulletin 2010; (46): 453-462.
7. Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland; Stand: Ende 2011. Epidemiologisches Bulletin 2011; (46): 415-428.
8. Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland; Stand Ende 2012. Epidemiologisches Bulletin 2012; (47): 465-480.
9. Robert Koch-Institut. Weiterführende Analysen zur HIV-Inzidenz- und -Prävalenzschätzung 2012. Epidemiologisches Bulletin 2013; (45): 457-468.
10. Robert Koch-Institut. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland (Stand: Ende 2013). Epidemiologisches Bulletin 2014; (44): 429-440.
11. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. Intervirology 2012; 55(2): 154-159.

12. Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Altersaufbau; 2016 [online]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2&o=2015v1>.
15. Gilead Sciences. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). 03.2016.
16. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63(1): 77-85.
17. Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L 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.
18. Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther* 2012; 17(6): 993-999.
19. Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT, Doerr HW, Herrmann E, Stürmer M 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.
20. Gilead Sciences. Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin): Fachinformation. 11.2016.
21. AbbVie. Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir): Fachinformation. 08.2017.
22. Betapharm. Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation. 04.2017.
23. Boehringer Ingelheim. Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin): Fachinformation. 01.2016.
24. Bristol-Myers Squibb. Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz): Fachinformation. 01.2016.

25. Bristol-Myers Squibb. Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz): Fachinformation. 01.2016.
26. Bristol-Myers Squibb. Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir): Fachinformation. 09.2017.
27. Gilead Sciences. Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil): Fachinformation. 04.2017.
28. Hexal. Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten: Fachinformation. 11.2016.
29. Janssen-Cilag. Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir): Fachinformation. 06.2017.
30. Janssen-Cilag. Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir): Fachinformation. 06.2017.
31. Merck Sharp & Dohme. Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir): Fachinformation. 07.2017.
32. ViiV Healthcare. Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc): Fachinformation. 07.2017.
33. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 659–669.
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen; Stand: 4. Quartal 2017 [online]. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2017.pdf.