



IQWiG-Berichte – Nr. 1092

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

Dossierbewertung

Auftrag: A21-14
Version: 1.0
Stand: 28.04.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2021

Interne Auftragsnummer

A21-14

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 stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Wölke
- Charlotte Guddat
- Klaus Gossens
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Dolutegravir, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Dolutegravir, HIV Infections, 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	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	12
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	12
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	12
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	12
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	13
3.2.1 Behandlungsdauer	14
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6 Versorgungsanteile	17
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	18
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	18

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	19
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir	3
Tabelle 3: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir	7
Tabelle 5: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 6: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom (erworbenes Immunschwächesyndrom)
ART	antiretrovirale Therapie
DAIDS	Division of AIDS
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
NRTI	nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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 des Wirkstoffs Dolutegravir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 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 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. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren, die mindestens 3 kg wiegen.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none">▪ Lopinavir/Ritonavir oder▪ Raltegravir oder▪ Nevirapin
2	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	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.
b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen. Abweichend vom G-BA differenziert der pU im Weiteren jedoch nicht zwischen den Populationen der terapienaiven und therapieerfahrenen Kinder. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

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.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Dolutegravir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Für die derzeit laufende RCT ODYSSEY im Anwendungsgebiet sind noch keine Ergebnisse verfügbar.

Da keine RCTs mit verfügbaren Daten vorliegen, hat der pU eine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen durchgeführt. Als weitere Untersuchungen hat er dabei zwei 1-armige Studien zu Dolutegravir (IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2) identifiziert. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dolutegravir geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Daten

Studie IMPAACT P1093

Bei der Studie IMPAACT P1093 handelt es sich um eine 1-armige, multizentrische, offene Studie mit Dolutegravir bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Studie ODYSSEY WB-PK1/2

Die Studie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Pharmakokinetik-Substudie der Studie ODYSSEY. Bei der Studie ODYSSEY handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich von Dolutegravir in Kombination mit einer antiretroviralen Hintergrundtherapie mit dem Therapiestandard bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 28 Tagen bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. Es wurden sowohl therapienaive als auch mit einer ART vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In die Pharmakokinetik-Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 wurden Patientinnen und Patienten aus dem Dolutegravir-Arm der Studie ODYSSEY mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg eingeschlossen. Es handelt sich bei der Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 somit um eine 1-armige Studie mit Dolutegravir.

Vorgelegte Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet

Der pU stellt die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation aus den beiden 1-armigen Studien zu Dolutegravir deskriptiv dar, ohne dabei entsprechend der Fragestellung nach Vorbehandlungsstatus zu differenzieren. Er stellt keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und nimmt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Basierend auf den nicht vergleichenden Daten zu Dolutegravir leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diesen begründet er mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer guten Verträglichkeit sowie dem Vorteil der altersgerechten Darreichungsform von Dolutegravir.

Das Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen auf Basis der 1-armigen Studien zu Dolutegravir abzuleiten, ist nicht sachgerecht, da zu keiner der Fragestellungen Daten für einen Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Der pU selbst nimmt an keiner Stelle einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei führt er in seiner Argumentation zum Zusatznutzen unter anderem die hohe antiretrovirale Wirksamkeit von Dolutegravir an. Diese liegt jedoch in einer Größenordnung, wie sie in einem exemplarischen Abgleich mit publizierten Daten auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie möglich scheint.

Der pU hat in seinem Dossier somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Kindern mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren gegenüber den jeweils für die 2 Fragestellungen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zur 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 Dolutegravir.

Tabelle 3: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin 	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren, die mindestens 3 kg wiegen.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin
2	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	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.
b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für beide Fragestellungen. Abweichend vom G-BA differenziert der pU im Weiteren jedoch nicht zwischen den Populationen der terapienaiven und therapieerfahrenen Kinder. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

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 Dolutegravir (Stand zum 01.12.2020)
- bibliografische Recherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dolutegravir (letzte Suche am 01.12.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dolutegravir (letzte Suche am 01.12.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 10.02.2021)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Dolutegravir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Für die derzeit laufende RCT ODYSSEY [3] im Anwendungsgebiet sind noch keine Ergebnisse verfügbar.

Da keine RCTs mit verfügbaren Daten vorliegen, hat der pU eine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen durchgeführt. Als weitere Untersuchungen hat er dabei zwei 1-armige Studien zu Dolutegravir (IMPAACT P1093 [4] und ODYSSEY WB-PK1/2 [5]) identifiziert. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dolutegravir geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Daten

Der pU legt im Dossier unter weitere Untersuchungen Daten zu den folgenden 1-armigen Studien vor, bei denen der pU nicht Sponsor war und auf deren Basis die Zulassungserweiterung erfolgte.

Studie IMPAACT P1093

Bei der Studie IMPAACT P1093 handelt es sich um eine 1-armige, multizentrische, offene Studie mit Dolutegravir bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Daten zu einer Teilpopulation von 51 Kindern vor, bei denen das Alter (≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren) und die verwendete Darreichungsform von Dolutegravir (Tablette zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen) dem vorliegenden

Anwendungsgebiet entsprechen. Davon waren 86,3 % mit einer ART vorbehandelt. Dolutegravir wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter jeweils in Kombination mit einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie verabreicht [6]. Dabei weicht die in der Studie IMPAACT P1093 verwendete Dosis von Dolutegravir für Kinder, die älter als 6 Monate sind und weniger als 6 kg wiegen, von der Vorgabe der Fachinformation ab. Es ist jedoch unklar, wie viele Kinder von dieser Abweichung betroffen waren. Zur optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie, die gemäß Leitlinie individuell u. a. in Abhängigkeit von vorliegenden Resistenzen auszuwählen ist [7], liegen in Modul 4 A des Dossiers lediglich Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffklassen vor. Konkrete Angaben zu eingesetzten Wirkstoffen, sowie Angaben zu Resistenzen zu Studienbeginn liegen nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Ereignisse (UEs) bis Woche 24. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren UEs bis Woche 48. Die Studie ist noch laufend, die Behandlungsdauer beträgt 48 Wochen.

Studie ODYSSEY WB-PK1/2

Die Studie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Pharmakokinetik-Substudie der Studie ODYSSEY. Bei der Studie ODYSSEY handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Nichtunterlegenheitsstudie zum Vergleich von Dolutegravir in Kombination mit einer antiretroviralen Hintergrundtherapie mit dem Therapiestandard bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 28 Tagen bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. Es wurden sowohl therapienaive als auch mit einer ART vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen (siehe auch folgenden Abschnitt „potenziell relevante Daten aus der Studie ODYSSEY“). In die Pharmakokinetik-Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 wurden Patientinnen und Patienten aus dem Dolutegravir-Arm der Studie ODYSSEY mit einem Körpergewicht von ≥ 3 kg bis < 40 kg eingeschlossen. Es handelt sich bei der Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 somit um eine 1-armige Studie mit Dolutegravir.

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Daten zu einer Teilpopulation von 16 Kindern vor, bei denen das Alter (≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren) und die verwendete Darreichungsform von Dolutegravir (Tablette zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen) dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. Davon waren 81,3 % therapienaiv. Dolutegravir wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter jeweils in Kombination mit einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie verabreicht [6]. Zur optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie, die gemäß Leitlinie individuell u. a. in Abhängigkeit von vorliegenden Resistenzen auszuwählen ist [7], liegen in Modul 4 A des Dossiers lediglich Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffklassen vor. Angaben dazu, um welche Wirkstoffe es sich handelt, sowie Angaben zu Resistenzen zu Studienbeginn liegen nicht vor.

Der primäre Endpunkt war die Pharmakokinetik. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs. Die Behandlungsdauer beträgt 96 Wochen.

Potenziell relevante Daten aus der Studie ODYSSEY

Für die derzeit noch laufende RCT ODYSSEY zum Vergleich von Dolutegravir in Kombination mit einer antiretroviralen Hintergrundtherapie mit dem Therapiestandard wird als Therapiestandard eine ART aus einem geboosterten Proteaseinhibitor, einem nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor oder einem Integrase-Inhibitor jeweils in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren beschrieben. Die jeweilige individuelle Behandlung wurde vor Randomisierung festgelegt [3,8]. Auf Basis der bisher verfügbaren Informationen wird die Studie ODYSSEY als potenziell relevant für das vorliegende Anwendungsgebiet eingeschätzt. Erste Daten aus dieser Studie werden voraussichtlich Ende 2021 erwartet, ein Manuskript soll der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgelegt werden [3,9].

Vorgehen des pU

Der pU stellt die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen aus den beiden 1-armigen Studien zu Dolutegravir deskriptiv dar, ohne dabei entsprechend der Fragestellung nach Vorbehandlungsstatus zu differenzieren. Aus der Studie IMPAACT P1093 liegen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, aus der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 lediglich Sicherheitsdaten. Der pU stellt keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und nimmt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Basierend auf den nicht vergleichenden Daten zu Dolutegravir leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diesen begründet er mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer guten Verträglichkeit sowie dem Vorteil der altersgerechten Darreichungsform von Dolutegravir.

Vorgelegte Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet

Das im vorigen Abschnitt beschriebene Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen auf Basis der 1-armigen Studien zu Dolutegravir abzuleiten, ist nicht sachgerecht, da zu keiner der Fragestellungen Daten für einen Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Damit liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Anwendungsgebiet vor.

Der pU selbst nimmt an keiner Stelle einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Dabei führt er in seiner Argumentation zum Zusatznutzen unter anderem die hohe antiretrovirale Wirksamkeit von Dolutegravir an. Diese liegt jedoch in einer Größenordnung, wie sie in einem exemplarischen Abgleich mit publizierten Daten [10] auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie möglich scheint.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier insgesamt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Kindern mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren gegenüber den jeweils für die 2

Fragestellungen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin 	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der die Daten ohne Differenzierung nach Vorbehandlungsstatus darstellt und basierend auf diesen nicht vergleichenden Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie 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 humanen Immundefizienzvirus (HIV) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Dolutegravir [6]. Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit HIV bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen.

In der vorliegenden Bewertung ist nur die Gruppe der Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren zu betrachten, da diese neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen sind.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in therapienaive und therapieerfahrene Kinder.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen dringenden Bedarf an zusätzlichen Wirkstoffen, die den besonderen Anforderungen der Kinder u. a. bezüglich Effektivität und Verträglichkeit entsprechen und die ART-Therapieoptionen für Kinder erweitern.

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 Meldefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [11]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 03.12.2020. Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2014 bis 2019. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldefälle in den jeweiligen Diagnosejahren adjustiert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2014 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2019 in die Alterskategorie ≥ 0 bis < 6 Jahre fallen. Er ermittelt so eine Anzahl von 33 Kindern im Alter von ≥ 0 bis < 6 Jahren, die im Jahr 2019 mit HIV infiziert sind.

Mit einem GKV-Anteil von 87,8 % [12,13] berechnet der pU in der GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 29 Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren, die mit HIV infiziert sind.

Der pU unterscheidet bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht zwischen therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern, ohne dies zu begründen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedaten und sind weitgehend nachvollziehbar und in der Größenordnung plausibel. Folgende Unsicherheiten – auf die auch der pU in Modul 3 A hinweist – sind dabei zu beachten:

Der pU berücksichtigt keine Sterbefälle. Jedoch ist anzunehmen, dass der Einfluss der Sterbefälle gering ausfällt.

Der pU zieht die Patientinnen und Patienten, die < 4 Wochen sind oder ein Körpergewicht < 3 kg haben, nicht ab. Jedoch ist anzunehmen, dass dieser Einfluss ebenfalls gering ausfällt.

Das Dossier beinhaltet außerdem keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in therapienaive und therapieerfahrenen Kinder.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass aus den vorliegenden Daten keine Aussagen über wesentliche Änderungen der Prävalenz oder Inzidenz von HIV bei Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren abzuleiten sind.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 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 Dokuments.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Für therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren (Fragestellung 1): Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit
 - Lopinavir/Ritonavir oder
 - Raltegravir oder
 - Nevirapin
- Für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren (Fragestellung 2):
 - 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

Der pU operationalisiert die individuelle ART als Therapieregime bestehend aus einer Sockeltherapie mit 2 nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und einem 3. Kombinationspartner. Der pU liefert für den 3. Kombinationspartner im Rahmen der Fragestellung 2 Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten von Lopinavir/Ritonavir, Raltegravir, Nevirapin, Atazanavir geboostert mit Ritonavir, Darunavir geboostert mit Ritonavir und Efavirenz.

Der pU gibt an, dass sowohl Dolutegravir als auch die dargestellten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen im Rahmen einer ART angewendet werden. Da sich die Kosten der Sockeltherapie laut pU nicht zwischen Dolutegravir und den dargestellten Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden, liefert der pU für beide Fragestellungen keine Angaben zu den Kosten der Sockeltherapie.

Für Lopinavir/Ritonavir, Nevirapin, Raltegravir und Darunavir geboostert mit Ritonavir liefert der pU jeweils Angaben zu 2 verschiedenen oralen Darreichungsformen (entweder als Lösung bzw. Suspension oder als Filmtablette bzw. Retardtablette bzw. Kautablette). Für Atazanavir geboostert mit Ritonavir und Efavirenz liefert der pU jeweils Angaben zu 1 Darreichungsform.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [6,14-25]. Dabei geht der pU für alle Wirkstoffe korrekt von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch der Wirkstoffe richtet sich nach dem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche (KOF). Der pU setzt für den Verbrauch aller Wirkstoffe eine Spanne bestehend aus minimaler und maximaler Dosierung an.

Für den Verbrauch von Dolutegravir setzt der pU eine Spanne aus der minimalen Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht von 3 kg bis < 6 kg und der maximalen Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg an. Diese Angaben entsprechen der Fachinformation [6] und sind nachvollziehbar.

Für die untere Grenze des Verbrauchs der zweckmäßigen Vergleichstherapien setzt der pU entweder analog zu Dolutegravir ein Körpergewicht von 3 kg an oder die empfohlenen minimalen Dosierungen gemäß der jeweiligen Fachinformation [14-25]. Für die obere Grenze des Verbrauchs setzt der pU für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (mit Ausnahme von Raltegravir als Suspension) zu hohe Dosierungen an, da er von einem zu hohen Körpergewicht bzw. einer zu großen KOF ausgeht. Gemäß Angaben des Statistischen Bundesamtes [26] lag das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche

Körpergröße eines Kindes im Alter von 5 Jahren im Jahr 2017 bei 20,8 kg bzw. 115 cm. Daraus ergibt sich bei Berechnung auf Basis der Mosteller-Formel, die auch in den entsprechenden Fachinformationen herangezogen wird [15,16,18,19], eine durchschnittliche KOF von 0,82 m².

Für Lopinavir/Ritonavir als Lösung wird die vom pU angesetzte maximale Dosis gemäß Fachinformation [15] nur für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg bzw. einer KOF $\geq 1,75$ m² empfohlen. Für Lopinavir/Ritonavir als Filmtablette in der Wirkstärke 100 mg/25 mg wird die vom pU angesetzte maximale Dosis gemäß Fachinformation [16] nur für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg empfohlen. Die vom pU angesetzten Filmtabletten in der Wirkstärke 200 mg/50 mg sind laut Fachinformation [27] nicht für Kinder mit einem Körpergewicht < 40 kg oder einer KOF zwischen 0,5 m² und 1,4 m² geeignet.

Für Nevirapin berücksichtigt der pU die zeitlich begrenzte Einleitungsphase mit einer niedrigeren Dosis für eine Dauer von 14 Tagen. Diese ist nur im 1. Behandlungsjahr zu berücksichtigen, sodass in den Folgejahren für die Untergrenze ein geringfügig höherer Verbrauch anfällt. Die vom pU angesetzte maximale Dosis für die Anwendung als Suspension wird gemäß Fachinformation [19] nur für Kinder mit einem Körpergewicht $\geq 26,79$ kg bzw. einer KOF $\geq 1,25$ m² empfohlen. Für die Anwendung als Retardtablette wird die vom pU angesetzte maximale Dosis gemäß Fachinformation [18] nur für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg bzw. einer KOF $\geq 1,17$ m² empfohlen.

Für Raltegravir als Granulat zur Herstellung einer Suspension setzt der pU für die untere Grenze des Verbrauchs eine Anzahl von 183 Beuteln à 100 mg pro Jahr an. Gemäß Fachinformation [24] ist der Inhalt des Beutels in 10 ml Wasser aufzulösen und die zubereitete Suspension innerhalb von 30 Minuten anzuwenden. Die Restmenge darf dabei nicht weiterverwendet werden. Dementsprechend entsteht für die untere Grenze bei jeder Anwendung Verwurf, den der pU nicht berücksichtigt. Die vom pU für Raltegravir als Suspension angesetzte maximale Dosierung entspricht der gemäß Fachinformation [24] höchstmöglichen Dosis für diese Anwendungsform für Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis < 20 kg. Für Raltegravir als Kautablette wird die vom pU angesetzte maximale Dosis gemäß Fachinformation [25] nur für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg empfohlen.

Für Ritonavir als Booster für Atazanavir setzt der pU für die Darreichungsform als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für die untere Grenze des Verbrauchs eine Anzahl von 292 Beuteln à 100 mg pro Jahr an. Gemäß Fachinformation [17] sollte der gesamte Inhalt eines Beutels in 9,4 ml Flüssigkeit aufgelöst werden und das verschriebene Volumen der zubereiteten Suspension innerhalb von 2 Stunden eingenommen werden. Die Reste sind gemäß Fachinformation zu entsorgen. Dementsprechend entsteht für die für die untere Grenze bei jeder Anwendung Verwurf, den der pU nicht berücksichtigt. Für Atazanavir wird die vom pU angesetzte maximale Dosis gemäß Fachinformation [20] nur für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg empfohlen.

Für Darunavir (sowohl als Suspension als auch als Filmtablette) geboostert mit Ritonavir setzt der pU als Untergrenze eine 1-mal tägliche Gabe und als Obergrenze eine 2-mal tägliche Gabe an, was nachvollziehbar und plausibel ist. Laut Fachinformation [22,23] wird bei vorbehandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Allgemeinen eine 2-mal tägliche Gabe zusammen mit Ritonavir empfohlen. Es kann auch ein 1-mal tägliches Dosierungsschema bei Patientinnen und Patienten angewendet werden, die keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind und die $< 100\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 * 10^6$ Zellen/l besitzen. Des Weiteren wird für Darunavir geboostert mit Ritonavir die vom pU angesetzte maximale Dosis gemäß Fachinformation [22,23] nur für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg empfohlen.

Für Efavirenz wird die vom pU angesetzte maximale Dosis gemäß Fachinformation [21] nur für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg empfohlen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dolutegravir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wieder.

Für Darunavir als Filmtablette mit der Wirkstärke 600 mg stehen wirtschaftlichere Präparate zur Verfügung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Dolutegravir und die zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies begründet er damit, dass bei der Anwendung von Dolutegravir und der zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß Fachinformationen [6,14-25] keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Für Nevirapin ist gemäß Fachinformation [18,19] lediglich zu Beginn der Behandlung eine häufige Überprüfung der Leberfunktion erforderlich (alle 2 Wochen in den ersten 2 Behandlungsmonaten, außerdem im 3. Behandlungsmonat, danach regelmäßig).

Der pU gibt zudem an, dass die Leitlinien [28] allgemein vor dem Beginn der ART eine genotypische Resistenzbestimmung und eine Testung auf HLA-B*5701 empfehlen.

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 Dolutegravir Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 872,11 € bis 5232,64 €. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten und ist plausibel.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ebenfalls ausschließlich Arzneimittelkosten. Für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Obergrenze der Arzneimittelkosten aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) überschätzt.

Für Raltegravir ist die Untergrenze der Arzneimittelkosten aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs (siehe Abschnitt 3.2.2) unterschätzt.

Für Atazanavir geboostert mit Ritonavir ist die Untergrenze der Arzneimittelkosten trotz des nicht berücksichtigten Verwurfs für Ritonavir (siehe Abschnitt 3.2.2) in der Größenordnung plausibel.

Für Darunavir geboostert mit Ritonavir ist die Untergrenze der Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel.

Für Lopinavir/Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz sind die Untergrenzen der Arzneimittelkosten plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Dolutegravir von einem signifikanten Versorgungsanteil in der Zielpopulation aus, der sich jedoch nicht näher quantifizieren lässt.

Der pU gibt die Kontraindikationen für Dolutegravir korrekt gemäß Fachinformation [6] wieder. Des Weiteren geht er überwiegend von einer ambulanten Behandlung in pädiatrischen HIV-Ambulanzen aus.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir für die Patientenpopulation der Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin 	Zusatznutzen nicht belegt
therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1</p>		

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
Dolutegravir	Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^b , davon	29	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedfällen und sind in der Größenordnung plausibel. Das Dossier beinhaltet außerdem keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in therapienaive und therapieerfahrene Kinder.
	therapienaiv	Keine Angabe	
	therapieerfahren	Keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU b. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar
Dolutegravir	Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^c	872,11–5232,64	0	0	872,11–5232,64	Die Arzneimittelkosten sind plausibel.
Lopinavir/Ritonavir	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^c	1010,29–8419,09	0	0	1010,29–8419,09	Die Obergrenze der Arzneimittelkosten ist für alle Wirkstoffe aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs (siehe Abschnitt 3.2.2) überschätzt. Für Raltegravir ist die Untergrenze der Arzneimittelkosten aufgrund des nicht berücksichtigten Verwurfs (siehe Abschnitt 3.2.2) unterschätzt. Für Atazanavir und Darunavir jeweils geboostert mit Ritonavir ist die Untergrenze der Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Für die weiteren Wirkstoffe sind die Untergrenzen der Arzneimittelkosten plausibel.
Nevirapin		673,19–6465,48 ^d	0	0	673,19–6465,48	
Raltegravir		657,73–7871,23	0	0	657,73–7871,23	
individuelle ART						
Atazanavir + Ritonavir ^e	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ^c	7747,74–11 490,44	0	0	7747,74–11 490,44	
Darunavir + Ritonavir ^f		3364,10–16 754,57	0	0	3364,10–16 754,57	
Efavirenz ^g		918,95–5068,88	0	0	918,95–5068,88	
Lopinavir/Ritonavir		1010,29–8419,09	0	0	1010,29–8419,09	
Nevirapin		673,19–6465,48 ^d	0	0	673,19–6465,48	
Raltegravir		657,73–7871,23	0	0	657,73–7871,23	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar
<p>a. Sowohl für Dolutegravir als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien fallen zusätzlich Kosten für die Sockeltherapie an. Für therapienaive Kinder umfasst die Sockeltherapie gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin.</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>c. mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg</p> <p>d. ausschließlich für das 1. Behandlungsjahr, da Kosten für die Einleitungsphase berücksichtigt sind</p> <p>e. nur für Kinder ab 3 Monaten und ≥ 5 kg Körpergewicht zugelassen</p> <p>f. nur für Kinder ab 3 Jahren und ≥ 15 kg Körpergewicht zugelassen</p> <p>g. nur für Kinder ab 3 Monaten und $\geq 3,5$ kg Körpergewicht zugelassen</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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.

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

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir wird nach Körpergewicht (entsprechend der WHO-Gewichtsbänder) und Alter gemäß den Angaben in der Fachinformation bestimmt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern unter 4 Wochen bzw. mit einem Gewicht unter 3 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Für Kinder, Jugendliche und Säuglinge, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die in der Fachinformation angegeben werden, betreffen Integrase-Inhibitor-Resistenzen von besonderer Bedeutung, Überempfindlichkeitsreaktionen, Immun-Rekonstitutions-Syndrom, opportunistische Infektionen, Arzneimittelwechselwirkungen, Osteonekrose, Gewicht und metabolische Parameter, Lamivudin und Dolutegravir und sonstige Bestandteile.

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

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. PENTA Foundation. A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART [online]. 2020 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127>.
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents [online]. 2021 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847>.
5. ViiV Healthcare. Dolutegravir (Tivicay): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/647/>].
6. ViiV Healthcare. Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2021 [Zugriff: 17.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen [online]. 2019 [Zugriff: 08.03.2021]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion-bei-kindern-und-jugendlichen>.
8. Moore CL, Turkova A, Mujuru H et al. ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing. BMC Infect Dis 2021; 21(1): 5. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05672-6>.
9. European Medicines Agency. Tivicay: Assesment report [online]. 2020 [Zugriff: 04.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tivicay-h-c-2753-x-0058-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Nachman S, Zheng N, Acosta EP et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. Clin Infect Dis 2014; 58(3): 413-422. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cit696>.

11. Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum 03.12.2020 [online]. URL: <https://survstat.rki.de>.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juli 2020 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
13. Statistisches B. DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2019 [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand>.
14. Accord Healthcare. Fachinformation Ritonavir Accord 100 mg Filmtabletten, Stand April 2020 [online]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-10/FI_Ritonavir.pdf.
15. AbbVie Deutschland. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen: Stand Juli 2020 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. AbbVie Deutschland. Fachinformation Kaletra 100mg/25 mg Filmtabletten: Stand Juli 2020 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. AbbVie Deutschland. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand Juli 2020 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten, Stand November 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen: Stand November 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen: Stand Februar 2019 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019 [online]. URL: <https://fi.b-ms.de/Sustiva-Hartkapseln>.
22. Janssen-Cilag International. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand Mai 2020 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Janssen-Cilag International. Fachinformation PREZISTA 75 mg/150 mg/600 mg Filmtabletten, Stand Mai 2020 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Isentress 100 mg Granulat: Stand November 2018 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation ISENTRESS 100 mg Kautabletten, ISENTRESS 25 mg Kautabletten, Stand November 2018 [online]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2018 [Zugriff: 17.02.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=30612863&p_sprache=D&p_hellp=0&p_indnr=223&p_indsp=99999999&p_ityp=H&p_fid=.

27. Accord Healthcare. Fachinformation Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg Filmtabletten, Stand Juli 2019 [online]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-10/FI_Lopinavir%2BRitonavir.pdf.

28. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion [online]. 2020. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion/view>.