

**Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/
Tenofoviralfenamid
(HIV-1-Infektion [Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und
 ≥ 14 kg Körpergewicht]) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-116

Version: 1.0

Stand: 24.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1503

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-1-Infektion [Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und ≥ 14 kg Körpergewicht]) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.10.2022

Interne Projektnummer

A22-116

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Simone Heß
- Christopher Kunigkeit
- Ana Liberman
- Annette Pusch-Klein
- Min Ripoll
- Anke Schulz

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Teilpopulation im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg.

Für andere Altersgruppen liegen 2 weitere Dossierbewertungen zu EVG/COBI/FTC/TAF vor:

- A18-01 [1]: Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 und < 12 Jahren
- A15-61 [2]: Jugendliche ab ≥ 12 Jahren und Erwachsene

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2022 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (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.

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.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis.....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 2 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 3 Fragestellung.....	I.8
I 4 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 5 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
I 7 Literatur.....	I.12
I Anhang A Suchstrategien.....	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF	I.6
Tabelle 3: EVG/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF	I.8
Tabelle 5: EVG/COBI/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EVG/COBI/FTC/TAF	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 2 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1), bei dem keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sind.

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolutegravir oder ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin oder ▪ Atazanavir/Ritonavir oder ▪ Darunavir/Ritonavir
2	vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	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. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.
c. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1

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

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

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde übereinstimmend mit dem pU für keine der beiden Fragestellungen (siehe Tabelle 2) eine relevante Studie identifiziert.

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolutegravir oder ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin oder ▪ Atazanavir/Ritonavir oder ▪ Darunavir/Ritonavir 	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	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. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.
c. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1), bei dem keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sind.

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolutegravir oder ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin oder ▪ Atazanavir/Ritonavir oder ▪ Darunavir/Ritonavir
2	vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel. c. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.</p> <p>EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1</p>		

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

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

I 4 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu EVG/COBI/FTC/TAF (Stand zum 03.08.2022)
- bibliografische Recherche zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 03.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche 03.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu EVG/COBI/FTC/TAF (letzte Suche am 22.11.2022),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde weder für Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Kinder) noch für Fragestellung 2 (vorbehandelte Kinder) eine relevante Studie identifiziert.

Der pU gibt ebenfalls an, keine relevanten Studien für die vorliegenden Fragestellungen identifiziert zu haben. Er stellt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Zulassungsstudie GS-US-292-0106 [4] in Modul 4 A ergänzend dar, zieht diese Studie aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

I 5 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 6 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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolutegravir oder ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin oder ▪ Atazanavir/Ritonavir oder ▪ Darunavir/Ritonavir 	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^c	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. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.
c. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

17 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-01_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; [online]. 2016 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

4. Gilead Sciences. Study to Evaluate the 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-Naive Adolescents and Virologically Suppressed Children [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854775>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviralfenamid

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(elvitegravir AND cobicistat AND emtricitabine AND tenofovir alafenamide) OR E/C/F/TAF OR EVG/COBI/FTC/TAF OR Genvoya

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
((elvitegravir* OR GS-9137 OR "GS 9137" OR GS9137) AND (cobicistat* OR GS-9350 OR "GS 9350" OR GS9350) AND emtricitabin* AND ("tenofovir alafenamide" OR GS-7340 OR "GS 7340" OR GS7340)) OR E/C/F/TAF OR EVG/COBI/FTC/TAF OR Genvoya

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
((elvitegravir OR GS-9137 OR GS 9137 OR GS9137) AND (cobicistat OR GS-9350 OR GS 9350 OR GS9350) AND emtricitabine AND (tenofovir alafenamide OR GS-7340 OR GS 7340 OR GS7340)) OR E/C/F/TAF OR EVG/COBI/FTC/TAF OR Genvoya

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. EVG/COBI/FTC/TAF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von Cytochrom P450 (CYP)3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sind. Aus diesem Grund darf EVG/COBI/FTC/TAF nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Lovastatin, Simvastatin, Lomitapid, Pimozid, Lurasidon, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, Midazolam (oral) und Triazolam.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, aufgrund des potenziellen Verlusts des virologischen Ansprechens und der möglichen Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TAF. Aus diesem Grund darf EVG/COBI/FTC/TAF nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

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

▫ *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*

Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder <12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung oder für Kinder <18 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

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

Bei Patienten im Alter von 3 bis <12 Jahren, die in der Studie GS-US-292-0106 EVG/COBI/FTC/TAF über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten hatten, wurde über eine verringerte Knochenmineraldichte ($\geq 4\%$) in der Wirbelsäule und im Gesamtkörper ohne Kopf berichtet. Die langfristigen Auswirkungen der Knochenmineraldichte-Veränderungen auf den wachsenden Knochen, einschließlich des Frakturrisikos, bleiben unklar. Es wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern <2 Jahren oder mit einem Körpergewicht <14 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Literatur.....	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	antiretrovirale Therapie
EVG/COBI/FTC/TAF	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus 1
KOF	Körperoberfläche
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird EVG/COBI/FTC/TDF gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion angewendet. Der pU beschreibt außerdem korrekt, dass der Fachinformation zufolge bei dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein dürfen [1].

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

- nicht vorbehandelte Kinder (Fragestellung 1) und
- vorbehandelte Kinder (Fragestellung 2).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Den Angaben des pU zufolge liegt trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen nach wie vor ein erheblicher medizinischer Bedarf vor. Zur Sicherstellung einer individuell optimierten Therapie sei eine hohe Bandbreite verschiedener Therapiealternativen zwingend notwendig. Die antiretrovirale Therapie (ART) stelle weiterhin nicht nur im Hinblick auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Wirkstoffe sowie hinsichtlich der Adhärenz eine Herausforderung dar.

Der pU beschreibt, dass die Anzahl verfügbarer therapeutischer Optionen in der klinischen Praxis insbesondere bei Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren deutlich reduziert sei. Es stehe für diese Patientengruppe außerdem keine Kombinationstherapie in Form eines Ein-Tabletten-Regimes zur Verfügung, obwohl bei Kindern die Adhärenz eine besondere Herausforderung darstelle.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit HIV-1 im Jahr 2022, davon	21
	nicht vorbehandelte Kinder	4
	vorbehandelte Kinder	17
2	Patientinnen und Patienten ohne Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbunden sind, davon	-
	nicht vorbehandelte Kinder (98,15 % der Anzahl aus Schritt 1)	4
	vorbehandelte Kinder (88,06 % der Anzahl aus Schritt 1)	15
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon	-
	nicht vorbehandelte Kinder (87,8 % der Anzahl aus Schritt 2)	3
	vorbehandelte Kinder (87,8 % der Anzahl aus Schritt 2)	13
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Schritt 1: Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit HIV-1 im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung stützt sich der pU auf eine Abfrage der Datenbank Survstat@RKI2.0 des Robert Koch-Instituts (RKI) mit Datenstand vom 08.08.2022 [2]. Die Abfrage beinhaltet die gemäß Infektionsschutzgesetz nichtnamentlich direkt an das RKI übermittelten Meldedefälle zur Krankheitsform HIV-1, die differenziert nach Diagnosejahren und 1-Jahres-Altersintervallen dargestellt sind. Der pU summiert die Fallzahlen aus den Diagnosejahren 2017 bis 2022 unter ausschließlichem Einbezug der Fälle, die im Jahr 2022 zur relevanten Alterskategorie der 2- bis 5-Jährigen zählen. Auf diese Weise ermittelt der pU eine Anzahl von 21 Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit HIV-1 im Jahr 2022.

Anschließend unterteilt der pU die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten nach ihrem Vorbehandlungsstatus. Dazu nimmt er an, dass die im Jahr 2022 diagnostizierten Fälle keine Vorbehandlung aufweisen. Für die in den Jahren vor 2022 diagnostizierten Fälle geht er hingegen davon aus, dass sie bereits eine Vorbehandlung erhalten haben. Daraus resultiert eine Anzahl von 4 nicht vorbehandelten Kindern und 17 vorbehandelten Kindern im Jahr 2022.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten ohne Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbunden sind

Im 2. Schritt reduziert der pU die Anzahlen aus dem vorherigen Schritt um Patientinnen und Patienten, die von Mutationen betroffen sind, die mit Resistenzen gegen Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbunden sind. Dabei veranschlagt der pU unterschiedliche Anteilswerte bei nicht vorbehandelten Kindern und vorbehandelten Kindern.

Nicht vorbehandelte Kinder

Bei nicht vorbehandelten Kindern geht der pU von einem Anteil von 1,85 % der Patientinnen und Patienten mit relevanten Mutationen aus.

Diese Angabe beruht auf Daten aus 3 Studien zu Primärresistenzen gegen Emtricitabin und Tenofovir [3,4] bzw. Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir [5]. Der pU gewichtet die Angaben aus den verschiedenen Publikationen nach den Teilnehmerzahlen in den Studien und berechnet so den genannten Anteilswert. Primärresistenzen gegen Integraseinhibitoren berücksichtigt der pU nicht, da diese in der Literatur als selten bzw. nicht vorhanden beschrieben werden [3,6].

Für seine weitere Berechnung geht der pU im Umkehrschluss zum oben erwähnten Anteil davon aus, dass 98,15 % der nicht vorbehandelten Kinder von keiner der beschriebenen Mutationen betroffen sind. Ausgehend von der entsprechenden Patientenzahl aus Schritt 1 ergibt sich so eine Anzahl von 4 nicht vorbehandelten Kindern, die keine der beschriebenen Mutationen aufweisen.

Vorbehandelte Kinder

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

Darüber hinaus berücksichtigt der pU Resistenzen gegenüber Emtricitabin und Tenofovir auf Grundlage von Daten zur M184V-Mutation und zur K65R-Mutation. Dafür zieht der pU die Publikationen Charpentier et al. (2013) [8], Miller et al. (2012) [9] und Reinheimer et al. (2016)

[10] heran, in denen Ergebnisse aus Resistenzanalysen berichtet werden. Für die M184-Mutation [8,9] bzw. die K65R-Mutation [8-10] entnimmt der pU den Publikationen Anteilswerte für deren Häufigkeit in den Resistenzanalysen im Zeitverlauf. Er stellt jeweils abnehmende Häufigkeiten der beiden Mutationen fest. Der pU gibt zum einen an, dass er die jeweiligen Entwicklungen bis zum Jahr 2022 fortschreibt. Zum anderen beschreibt er, dass er die Angaben aus den verschiedenen Publikationen gewichtet. Dem pU zufolge resultiert aus diesem Vorgehen ein Anteil von 1,86 % für die M184-Mutation und von 0,78 % für die K65R-Mutation im Jahr 2022 (in Summe 2,64 %).

In seiner Berechnung veranschlagt der pU auf dieser Grundlage einen Anteil in Höhe von 88,06 % (= 100 % – 9,3 % – 2,64 %) für vorbehandelte Kinder, die nicht von den beschriebenen Mutationen betroffen sind. Ausgehend von der Anzahl der vorbehandelten Kinder aus Schritt 1 entspricht dieser Anteil einer Anzahl von 15 vorbehandelten Kindern als Resultat von Schritt 2.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Abschließend geht der pU sowohl für nicht vorbehandelte als auch für vorbehandelte Kinder von einem GKV-Anteil von 87,8 % [11,12] aus. Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Angaben aus Schritt 2 und ermittelt so

- eine Anzahl von 3 nicht vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit HIV-1 (Fragestellung 1) und
- eine Anzahl von 13 vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit HIV-1 (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar und die Anzahl ist in der Größenordnung plausibel. Auf einige Unsicherheitsfaktoren ist jedoch hinzuweisen.

- Die Berechnung des pU basiert auf den an das RKI übermittelten Meldedaten. Der pU weist selbst darauf hin, dass sich die Anzahl aufgrund zusätzlicher Meldungen im Vergleich zu dem von ihm herangezogenen Datenstand verändern kann. Darüber hinaus werden in der Berechnung keine Sterbefälle berücksichtigt. Jedoch ist davon auszugehen, dass der Einfluss dieser beiden Unsicherheitsfaktoren eher gering ausfällt.
- Der pU berücksichtigt keine Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Grundlage des Körpergewichts [1]. Auch hier ist anzunehmen, dass dies keinen großen Einfluss auf die Größenordnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten hat.
- Im Vergleich zur Anzahl aus dem Beschluss zu Dolutegravir aus dem Jahr 2021 (ca. 29 Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren) [13,14] liegt die vom

pU für die hier zu betrachtende Gesamtpopulation ermittelte Anzahl von 21 Kindern im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren etwas geringer, was aufgrund der Altersgrenzen konsistent erscheint.

- Die vom pU berechneten Anteile der Patientinnen und Patienten für die aufgrund von Mutationen, die mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbunden sind, eine Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF nicht infrage kommt, sind mit Unsicherheit behaftet. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich die vom pU für diese Anteile herangezogenen Publikationen [3-5,8-10] nicht ausschließlich auf mit HIV infizierte Kinder beziehen. Darüber hinaus lassen sich allein auf Basis der Quellen und der Angaben im Dossier die angesetzten Anteilswerte teilweise rechnerisch nicht nachvollziehen. Dies bezieht sich vor allem auf den Anteil auf Grundlage der Fachinformation von Dolutegravir [7] und auf die Fortschreibung und Gewichtung der Angaben aus den Publikationen mit den Daten zur M184V-Mutation und K65R-Mutation bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten [8-10]. Zusätzlich summiert der pU die einzelnen Anteile der verschiedenen Resistenzen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten, obwohl auch ein Teil davon zeitgleich von Resistenzen gegen mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen betroffen sein könnte.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Nach Angabe des pU ist eine absolut und relativ steigende Anzahl von antiretroviral therapierten Patientinnen und Patienten zu erwarten, unter der Annahme, dass sich die Neuinfektionen und -diagnosen in den nächsten Jahren nicht in einem nennenswerten Umfang verändern bei einer gleichzeitig kontinuierlich steigenden Zahl der Neueinstellungen basierend auf der Indikationsstellung jedes bzw. jeder HIV-Infizierten sowie unter der Voraussetzung, dass sich auch die Anzahl der Todesfälle nicht nennenswert verändert.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TAF	nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^b	3	Die vom pU berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Es liegen jedoch auch Unsicherheitsfaktoren vor. Unter anderem ist unklar, ob die vom pU für die Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir angesetzten Anteile auf Kinder mit HIV-1 übertragbar sind.
	vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^b	13	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.</p> <p>EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion (Fragestellung 1):
 - Abacavir + Lamivudin oder Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit
 - Dolutegravir oder
 - Lopinavir/Ritonavir oder
 - Raltegravir oder
 - Nevirapin oder
 - Atazanavir/Ritonavir oder
 - Darunavir/Ritonavir
- vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion (Fragestellung 2):
 - 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 stellt für die patientenindividuelle ART Jahrestherapiekosten von 4 verschiedenen Therapieregimen dar, um daraus eine Spanne zu bilden. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die vom pU ermittelten Unter- und Obergrenzen der Spanne bewertet, die sich auf die folgenden Therapieregime beziehen:

- Abacavir + Lamivudin + Efavirenz (Untergrenze)
- Abacavir + Lamivudin + Dolutegravir (Obergrenze)

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,15-28].

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

II 2.2 Verbrauch

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

Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die meisten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien werden in den vom pU herangezogenen Darreichungsformen in Abhängigkeit des Körpergewichts dosiert [15,18-21,23-28]. Überwiegend sind den Fachinformationen Dosierungsangaben nach Gewichtsklassen zu entnehmen [15,18-21,24-26]. In diesen Fällen bildet der pU eine Unter- und eine Obergrenze des Verbrauchs auf Basis der Klassen, in die Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≥ 14 kg und < 25 kg fallen würden (Spanne für die Dosierung von EVG/COBI/FTC/TAF nach Körpergewicht in der hier betrachteten Altersgruppe [1]). Auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichts 2- bis < 3 -Jähriger und 5- bis < 6 -Jähriger gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 als Unter- bzw. Obergrenze (Spanne: 14,1 kg bis 20,8 kg) [29] – analog zur Vorgehensweise im Beschluss zu Dolutegravir aus dem Jahr 2021 [13,14] – ergeben sich für die Wirkstoffe mit Dosierungsangaben nach Gewichtsklassen [15,18-21,24-26] keine Abweichungen von den Angaben des pU.

Bei den Lösungen zum Einnehmen der Wirkstoffe Abacavir, Lamivudin und Emtricitabin [23,27,28] steigt die Dosis für Kinder in der hier zu betrachtenden Gewichtsklasse proportional mit dem Körpergewicht (Dosierung nach mg pro kg Körpergewicht). Hier berechnet der pU eine Untergrenze (Abacavir) bzw. eine Obergrenze (Lamivudin) bzw. eine Unter- und Obergrenze (Emtricitabin) des Verbrauchs ausgehend von einer Gewichtsspanne von 14 kg bis 24 kg. Würde man stattdessen die auf den Mikrozensusdaten basierende Spanne ansetzen, ergäben sich geringere Obergrenzen des Verbrauchs der Lösungen von Emtricitabin und Lamivudin als vom pU berechnet. Bei der Angabe zur Untergrenze von Abacavir würde sich vor dem Hintergrund des geringen Unterschieds zur Gewichtsangabe auf Basis der Mikrozensusdaten nur eine sehr geringe Abweichung ergeben.

Nevirapin als Suspension zum Einnehmen wird der Fachinformation zufolge entweder nach Körpergewicht oder nach Körperoberfläche (KOF) dosiert [17]. Der pU veranschlagt für den Wirkstoff die Dosierung nach der KOF (0,6 m² für 2- bis < 3 -Jährige und 0,82 m² für 5- bis < 6 -Jährige). Er berechnet dafür die KOF mithilfe der Mosteller-Formel auf Grundlage der durchschnittlichen Körpermaße von 2- bis < 3 -Jährigen (14,1 kg und 93 cm) und 5- bis < 6 -Jährigen (20,8 kg und 115 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [29]. Auf diese Weise ermittelt der pU eine Unter- und eine Obergrenze des Verbrauchs. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich ausgehend von der Dosierung nach Körpergewicht und einer Gewichtsspanne von 14,1 kg bis 20,8 kg eine höhere Obergrenze für den Verbrauch ergeben würde. Die Untergrenze bliebe hingegen unverändert.

Bei der Fixkombination Lopinavir/Ritonavir (Lösung zum Einnehmen) geht der pU von einer Dosierung nach Körpergewicht aus. Der Fachinformation [15] zufolge kann die Dosierung auch nach KOF erfolgen, woraus sich ein abweichender Verbrauch ergeben würde.

Darreichungsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Für die Wirkstoffe Emtricitabin und Lopinavir/Ritonavir (jeweils Lösung zum Einnehmen [15,28]) sowie Darunavir (Filmtabletten [20]) setzt der pU in seiner Berechnung die wirtschaftlichsten Darreichungsformen an.

Der pU wählt für Raltegravir Kautabletten [21], welche ebenso wirtschaftlich sind wie das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [30] und außerdem bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 25 kg ausschließlich empfohlen werden [21,30].

Bei den vom pU gewählten Darreichungsformen für Dolutegravir (Lösung zum Einnehmen [25]), Efavirenz (Hartkapseln [19]), Atazanavir (Pulver zum Einnehmen [18]) und Nevirapin (Suspension zum Einnehmen [17]) handelt es sich um die Präparate dieser Wirkstoffe, die eine Zulassung für die hier zu betrachtende Zielpopulation aufweisen bzw. für diese Zielpopulation vorzugsweise empfohlen werden.

Der pU wählt bei Atazanavir bzw. Darunavir jeweils in Kombination mit Ritonavir lose Wirkstoffkombinationen. Dies ist vor dem Hintergrund der verfügbaren Präparate mit Zulassung für Kinder nachvollziehbar. Für Ritonavir setzt der pU in den beiden Kombinationen verschiedene Darreichungsformen an:

- In der Kombination mit Atazanavir berücksichtigt der pU für Ritonavir ein Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [16]. Dies ist nachvollziehbar, weil die Fachinformation von Atazanavir bei Patientinnen und Patienten mit Körpergewicht < 35 kg den Einsatz von Ritonavir als Lösung zum Einnehmen empfiehlt [18].
- In der Kombination mit Darunavir nimmt der pU an, dass Ritonavir als Filmtablette [22] eingenommen wird. Die Fachinformation von Darunavir empfiehlt allerdings bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten den Einsatz von Ritonavir als Lösung zum Einnehmen [20].

Auch für Abacavir und Lamivudin berücksichtigt der pU in seiner Berechnung verschiedene Darreichungsformen (jeweils Lösung zum Einnehmen und Filmtablette):

- Bei Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) bezieht sich die Untergrenze der Jahrestherapiekosten von Abacavir auf die Lösung zum Einnehmen [23], während der pU die Obergrenze auf Grundlage der Filmtabletten [24] berechnet. Bei der Lösung handelt es sich um die wirtschaftlichere Darreichungsform.

- Bei der Spanne der patientenindividuellen ART im Rahmen der Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) berücksichtigt der pU bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten Abacavir als Lösung [23] und Lamivudin als Filmtablette [26]. Die Obergrenze hingegen bezieht sich umgekehrt auf Abacavir als Filmtablette [24] und Lamivudin als Lösung [27].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von EVG/COBI/FTC/TAF, Emtricitabin, Dolutegravir, Raltegravir, Nevirapin, Atazanavir, Ritonavir und Efavirenz geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lopinavir/Ritonavir entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022. Allerdings setzt der pU für die Untergrenze der Jahrestherapiekosten eine Packungsgröße von 2 Flaschen à 60 ml an, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 5 Flaschen à 60 ml verfügbar ist, die er für die Berechnung der Obergrenze heranzieht.

Für Abacavir entsprechen die Angaben des pU zu den Kosten dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022. Für die hier im Rahmen der patientenindividuellen Therapie (Fragestellung 2) dargestellte Obergrenze verwendet der pU jedoch für die Filmtabletten (Wirkstärke 300 mg) eine Packungsgröße von 60 Stück, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 180 Stück zur Verfügung steht, die er für die Kostenberechnung zur Fragestellung 1 heranzieht.

Mit Bezug auf Lamivudin entsprechen die Angaben des pU zu den Kosten der Lösung zum Einnehmen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022. Bei den Filmtabletten (Wirkstärke 150 mg, 80 Stück) berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt, sodass pro Packung geringere Kosten entstehen als von ihm angesetzt (293,35 € statt 317,75 €).

Auch bei Darunavir (Filmtabletten, 600 mg, 180 Stück) berücksichtigt der pU keinen Herstellerrabatt. Es entstehen geringere Kosten pro Packung als von ihm angesetzt (1468,64 € statt 1594,16 €).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Im Hinblick auf etwaige Resistenztestungen führt der pU aus, dass diese, unabhängig von Vorgaben in den Fachinformationen, in der klinischen Praxis auf Grundlage der S2k-Leitlinie

zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen vor dem Beginn einer ART generell stattfinden [31].

Auch für die in den Fachinformationen von Abacavir [23,24] erwähnte Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels setzt der pU keine Kosten an, da diese einmalig vor Einleiten der Therapie erforderlich ist und in den folgenden Jahren keine weiteren Kosten dafür entstehen.

Die Argumentation des pU ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie die Überwachung der Leberfunktion bei Nevirapin [17] setzt er nicht an.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Bei allen Kombinationen umfassen die Angaben ausschließlich Arzneimittelkosten. Auf Grundlage anderer als der vom pU ausgewählten Darreichungsformen können sich teilweise Arzneimittelkosten in anderer Höhe ergeben.

Zu den Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten von EVG/COBI/FTC/TAF ist plausibel.

Zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Emtricitabin, Dolutegravir, Raltegravir, Nevirapin, Atazanavir und Ritonavir sowie die Obergrenzen zu den Kosten von Abacavir und Lopinavir/Ritonavir sind unter Annahme der vom pU angesetzten Darreichungsformen plausibel. Die Angaben des pU zu den Untergrenzen der Arzneimittelkosten von Lopinavir/Ritonavir und von Abacavir sind unter Annahme der vom pU angesetzten Darreichungsformen in der Größenordnung plausibel. Es sind jedoch die folgenden Besonderheiten anzumerken:

- Der pU rechnet zum Teil mit einer Gewichtsobergrenze von 24 kg. Unter der Annahme einer Obergrenze des Körpergewichts von 20,8 kg gemäß der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 würde die Obergrenze der Arzneimittelkosten von Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen) geringer liegen als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitt II 2.2).
- Für Nevirapin rechnet der pU auf Basis der Dosierung nach KOF. Bei Annahme der Dosierung nach Körpergewicht könnte sich bei Annahme einer Gewichtsspanne von 14,1 kg bis 20,8 kg gemäß der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 eine höhere Obergrenze der Arzneimittelkosten ergeben als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitt II 2.2).

- Lopinavir/Ritonavir kann alternativ zur Dosierung nach Körpergewicht auch nach KOF dosiert werden [15]. Die Anwendung der Dosierung nach KOF würde zu abweichenden Kosten führen.
- Bei Emtricitabin, Lopinavir/Ritonavir und Darunavir stehen alternative Darreichungsformen zur Verfügung [32-34], die mit höheren Jahrestherapiekosten einhergehen.
- In der Kombination mit Darunavir würden sich für Ritonavir höhere Jahrestherapiekosten auf Grundlage des verfügbaren Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [16] ergeben als auf Grundlage der Filmtabletten.
- Bei Abacavir wäre, ausgehend von einer Gewichtsobergrenze von 20,8 kg gemäß der Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017, die Verwendung der Lösung [23] zur Berechnung der Obergrenze der Jahrestherapiekosten wirtschaftlicher als die Verwendung von Filmtabletten.

Die vom pU für Lamivudin und Darunavir angegebenen Arzneimittelkosten sind unter Annahme einer Gabe von Filmtabletten überschätzt, weil der pU jeweils keinen Herstellerrabatt ansetzt (siehe Abschnitt II 2.3).

Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Für die als Untergrenze der patientenindividuellen ART herangezogene Kombination Abacavir + Lamivudin + Efavirenz sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Abacavir und Efavirenz unter Annahme der vom pU angesetzten Darreichungsformen plausibel. Die Angabe zu Lamivudin ist unter Annahme der Gabe von Filmtabletten überschätzt, weil der pU keinen Herstellerrabatt ansetzt (siehe Abschnitt II 2.3).

Mit Bezug auf die als Obergrenze der patientenindividuellen ART herangezogene Kombination Abacavir + Lamivudin + Dolutegravir sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Dolutegravir und Lamivudin für die von ihm angesetzten Darreichungsformen plausibel. Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Abacavir ist unter Annahme der Gabe von Filmtabletten überschätzt, weil der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße verwendet (siehe Abschnitt II 2.3). Mit Blick auf die Verbrauchsberechnung des pU ist auf folgenden Aspekt hinzuweisen:

- Der pU rechnet zum Teil mit einer Gewichtsobergrenze von 24 kg. Unter der Annahme einer Obergrenze des Körpergewichts von 20,8 kg gemäß den Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2017 würde die Obergrenze der Arzneimittelkosten von Lamivudin (Lösung zum Einnehmen) geringer ausfallen als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitt II 2.2).

Es ist darauf hinzuweisen, dass im Rahmen der patientenindividuellen ART auch Kosten entstehen können, die außerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegen. Ausgehend von den Empfehlungen zur Therapieumstellung bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten

gemäß der S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen [31] könnten vorbehandelte Kinder beispielsweise anstelle von Abacavir + Lamivudin eine günstigere Kombination von 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) erhalten (z. B. eine Kombination bestehend aus Zidovudin und Lamivudin). Darüber hinaus könnten vorbehandelte Kinder beispielsweise anstelle von Dolutegravir einen geboosterten Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir + Ritonavir) erhalten, woraus höhere Kosten resultieren würden.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
EVG/COBI/FTC/TAF	Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^b	10 385,55	0	0	10 385,55	Die Angabe ist plausibel.
Abacavir + Lamivudin in Kombination mit	nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^b (Fragestellung 1)	1870,09 ^c –3204,55 ^d + 1449,73 ^d –2174,60 ^d	0	0	1870,09 ^c –3204,55 ^d + 1449,73 ^d –2174,60 ^d	Die Angaben zu Emtricitabin, Dolutegravir, Raltegravir, Nevirapin, Atazanavir und Ritonavir sowie die Obergrenzen zu Abacavir und Lopinavir/Ritonavir sind unter Annahme der vom pU angesetzten Darreichungsformen plausibel. Die Untergrenzen zu Abacavir und Lopinavir/Ritonavir sind unter Annahme der vom pU angesetzten Darreichungsformen in der Größenordnung plausibel. Die vom pU für Lamivudin und Darunavir angegebenen Kosten sind unter Annahme einer Gabe von Filmtabletten überschätzt, weil der pU jeweils keinen Herstellerrabatt ansetzt.
Dolutegravir oder		+ 4367,83–5241,40 = 7687,65–10 620,55	0	0	+ 4367,83–5241,40 = 7687,65–10 620,55	
Lopinavir/Ritonavir oder		+ 3138,82 ^e –4837,00 ^e = 6458,64–10 216,15	0	0	+ 3138,82 ^e –4837,00 ^e = 6458,64–10 216,15	
Raltegravir oder		+ 2626,54–3939,81 = 5946,36–9318,96	0	0	+ 2626,54–3939,81 = 5946,36–9318,96	
Nevirapin oder		+ 3303,25–4129,06 ^e = 6623,07–9508,21	0	0	+ 3303,25–4129,06 ^e = 6623,07–9508,21	
Atazanavir + Ritonavir oder		+ 7479,58–9349,48 + 686,20 ^f = 11 485,60– 15 414,83	0	0	+ 7479,58–9349,48 + 686,20 ^f = 11 485,60– 15 414,83	
Darunavir ^g + Ritonavir		+ 3232,60 + 429,85 ^d = 6982,27–9041,60	0	0	+ 3232,60 + 429,85 ^d = 6982,27–9041,60	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Abacavir + Emtricitabin in Kombination mit	nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^b (Fragestellung 1)	1870,09 ^c –3204,55 ^d + 1558,43–2671,59 ^e	0	0	1870,09 ^c –3204,55 ^d + 1558,43–2671,59 ^e	siehe oben
Dolutegravir oder		+ 4367,83–5241,40 = 7796,35–11 117,54	0	0	+ 4367,83–5241,40 = 7796,35–11 117,54	
Lopinavir/Ritonavir oder		+ 3138,82–4837,00 = 6567,34–10 713,14	0	0	+ 3138,82–4837,00 = 6567,34–10 713,14	
Raltegravir oder		+ 2626,54–3939,81 = 6055,06–9815,95	0	0	+ 2626,54–3939,81 = 6055,06–9815,95	
Nevirapin oder		+ 3303,25–4129,06 = 6731,77–10 005,20	0	0	+ 3303,25–4129,06 = 6731,77–10 005,20	
Atazanavir + Ritonavir oder		+ 7479,58–9349,48 + 686,20 ^f = 11 594,30– 15 911,82	0	0	+ 7479,58–9349,48 + 686,20 ^f = 11 594,30– 15 911,82	
Darunavir ^g + Ritonavir		+ 3232,60 + 429,85 ^d = 7090,97–9538,59	0	0	+ 3232,60 + 429,85 ^d = 7090,97–9538,59	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
eine patientenindividuelle ART ^h	vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion ^b (Fragestellung 2)	5178,86–11 791,79	0	0	5178,86–11 791,79	Es können im Rahmen der patientenindividuellen ART auch Kosten außerhalb der vom pU angegebenen Spanne entstehen (siehe Kapitel II 2).
Abacavir + Lamivudin + Efavirenz		1870,09 ^c + 1449,73 ^d + 1750,34 = 5070,16	0	0	1870,09 ^c + 1558,43 ^d + 1750,34 = 5070,16	Die Angaben zu Abacavir und Efavirenz sind unter Annahme der vom pU angesetzten Darreichungsformen plausibel. Die Angabe zu Lamivudin ist unter Annahme von Filmtabletten überschätzt, weil der pU keinen Herstellerrabatt ansetzt.
Abacavir + Lamivudin + Dolutegravir		3831,50 ^d + 2718,89 ^{c, i} + 5241,40 = 11 791,79	0	0	3831,50 ^d + 2718,89 ^{c, i} + 5241,40 = 11 791,79	Die Angaben zu Dolutegravir und Lamivudin sind für die vom pU angesetzten Darreichungsformen plausibel. Die Angabe zu Abacavir ist unter Annahme von Filmtabletten überschätzt, weil der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße verwendet

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Bei dem HIV dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.</p> <p>c. Die Angabe bezieht sich auf die Darreichungsform „Lösung zum Einnehmen“.</p> <p>d. Die Angabe bezieht sich auf die Darreichungsform „Filmtablette“.</p> <p>e. Auf Basis angepasster Verbrauchsberechnungen könnten sich bei den Arzneimittelkosten eine geringere Obergrenze bei Emtricitabin, eine höhere Obergrenze bei Nevirapin und andere Kosten bei Lopinavir/Ritonavir ergeben als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitte II 2.5 und II 2.2).</p> <p>f. Die Angabe bezieht sich auf die Darreichungsform „Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“.</p> <p>g. Der pU berücksichtigt Darunavir in Form von Filmtabletten. Diese sind für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht zugelassen [20].</p> <p>h. unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen</p> <p>i. Auf Basis angepasster Verbrauchsberechnungen könnte sich bei den Arzneimittelkosten eine geringere Obergrenze bei Lamivudin ergeben (siehe Abschnitte II 2.5 und II 2.2).</p> <p>EVG/COBI/FTC/TAF: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU äußert sich einerseits zu Therapieabbrüchen und andererseits zu Arzneimitteln, die aufgrund von Interaktionen nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF kombiniert werden dürfen [1].

Er geht von einem Marktanteil von EVG/COBI/FTC/TAF in der hier zu betrachtenden Population in Höhe von 10 % aus, ohne diese Annahme näher zu erläutern.

II 3 Literatur

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

1. Gilead. Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten; Genvoya 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – HIV-Inzidenz bei Kindern in Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://survstat.rki.de/>.
3. Hauser A, Hofmann A, Meixenberger K et al. Increasing proportions of HIV-1 non-B subtypes and of NNRTI resistance between 2013 and 2016 in Germany: Results from the national molecular surveillance of new HIV-diagnoses. PLoS One 2018; 13(11): e0206234. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0206234>.
4. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One 2014; 9(8): e104474. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104474>.
5. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One 2019; 14(1): e0209605. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>.
6. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28 [online]. 2016. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/28_16.pdf?blob=publicationFile.
7. ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Februar 2022.
8. Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. J Antimicrob Chemother 2013; 68(10): 2197-2198. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt184>.
9. Miller MD, Haddad M, Su C et al. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. Antivir Ther 2012; 17(6): 993-999. <https://dx.doi.org/10.3851/IMP2266>.
10. Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). Med Microbiol Immunol 2016. <https://dx.doi.org/10.1007/s00430-015-0448-4>.

11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF22Bund. Stand: Juni 2022 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2021. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2022 [Zugriff: 09.08.2022]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&v=2&o=2015>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre) [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4926/2021-07-15_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-637_BAnz.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V; Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre) [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7678/2021-07-15_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-637_TrG.pdf.
15. AbbVie Deutschland. Fachinformation Kaletra (80 mg+20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2020.
16. AbbVie Deutschland. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August 2022.
17. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: März 2022.
18. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir). Stand der Information: August 2020.
19. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: August 2021.
20. Hexal. Fachinformation Darunavir HEXAL 600 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
21. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.

22. Mylan Pharmaceuticals. Fachinformation Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2021.
23. ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: August 2022.
24. ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: August 2022.
25. ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Dolutegravir). Stand der Information: Februar 2022.
26. Teva. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg/300 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2021.
27. ViiV Healthcare. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juni 2021.
28. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2020.
29. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 16. 08.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=18769789&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
30. Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.
31. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. 2019.
32. Gilead. Emtriva 200 mg Hartkapseln [online]. 2022 [Zugriff: 07.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. AbbVie Deutschland. Fachinformation Kaletra 100/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: November 2020.
34. Janssen-Cilag International. Fachinformation Prezista 75 mg/150 mg/300 mg/ 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2022.