



IQWiG-Berichte – Nr. 1373

**Dolutegravir
(HIV bei Kindern und
Jugendlichen ab 6 bis
< 18 Jahren) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-38
Version: 1.0
Stand: 22.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dolutegravir (HIV bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-38

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

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia Selbach
- Lars Beckmann
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Dolutegravir, HIV-Infektionen, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02259127

Keywords

Dolutegravir, HIV Infections, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02259127

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellungen 1 und 3: therapienaive Jugendliche und Kinder	7
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.4 Fragestellungen 2 und 4: therapieerfahrene Jugendliche und Kinder	9
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	17
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	19
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	19
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	19
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	21
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	22
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	22

3.2.6	Versorgungsanteile	23
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	24
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	24
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	29
Anhang A	Suchstrategien.....	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir	4
Tabelle 3: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir	7
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ODYSSEY – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir-basierte Therapie vs. Standardbehandlung	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir- basierte Therapie vs. Standardbehandlung	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir-basierte Therapie vs. Standardbehandlung	15
Tabelle 8: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 9: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrome (Erworbenes Immundefizienzsyndrom)
ART	antiretrovirale Therapie
bPI	geboosterter Protease-Inhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNRTI	nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer oder nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren Dossiers vorgelegt. Das Dossier zu Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren wurde dem IQWiG am 10.02.2014 übermittelt. Das Dossier zu Kindern ab 6 bis < 12 Jahren wurde dem IQWiG am 17.03.2017 übermittelt. Der G-BA hat am 20.08.2020 einen Beschluss über eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gefasst und diesen zunächst ausgesetzt [1]. Mit Beschluss vom 02.12.2021 hat der G-BA die erneute Nutzenbewertung veranlasst [2]. Die Neubewertung bezieht sich auf Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ-1 (HIV-1) ab 6 bis < 18 Jahren. Sie wird durchgeführt auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie ODYSSEY. Für die Neubewertung soll die gesamte vorhandene Evidenz zu Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektionen ab 6 bis < 18 Jahren berücksichtigt werden.

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.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments 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)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3]
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 [4]).

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.04.2022 übermittelt.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt, da eine Neubewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie ODYSSEY durchgeführt werden soll. Für die Neubewertung soll die gesamte vorhandene Evidenz zu Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ-1 (HIV-1) ab 6 bis < 18 Jahren berücksichtigt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren mit einer HIV-1-Infektion.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
2	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c
3	therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren ^b	Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
4	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

b. die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen

c. 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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); pU: pharmazeutischer Unternehmer

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.

Fragestellungen 1 und 3: therapienaive Jugendliche und Kinder.

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten therapienaiven Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren und bei HIV-1 infizierten therapienaiven Kindern ab 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Die Studie ODYSSEY ist für die Nutzenbewertung für therapienaive Jugendliche und Kinder nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 4: therapieerfahrene Jugendliche und Kinder

Für die Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und die Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) ist die Studie ODYSSEY potenziell relevant.

Die Studie ODYSSEY ist eine offene RCT zum Vergleich einer Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie (ART) mit einer nicht Dolutegravir-basierten ART. Die Patientinnen und Patienten wurden 2 Kohorten zugeteilt. In Kohorte A wurden therapienaive Kinder und Jugendliche randomisiert und in Kohorte B vorbehandelte Kinder und Jugendliche, für die eine Zweitlinien-ART angezeigt war, da sie ein Therapieversagen unter der 1. ART gezeigt hatten. Für Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und für Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) potenziell relevante Teilpopulationen wurden in Kohorte B eingeschlossen.

Der pU zieht die Studie ODYSSEY nicht für die Nutzenbewertung heran. Er begründet sein Vorgehen damit, dass Dolutegravir bei einem substantiellen Teil der relevanten Studienpopulation nicht gemäß den aktuellen Fachinformationen verabreicht worden sei. Weiter führt der pU aus, dass der Sponsor der Studie die Paediatric European Network for Treatment of Aquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) (PENTA)-Stiftung sei. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass er die Studie finanziell unterstütze, jedoch keinen Zugang zu den Patientendaten habe und somit keine eigenen Analysen durchführen könne.

Das Vorgehen des pU ist im Hinblick auf die nicht-zulassungskonforme Verabreichung von Dolutegravir nachvollziehbar. Nur Kinder und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht wurden in der Studie ODYSSEY von Beginn an gemäß aktueller Zulassung dosiert. Aus der Studie ODYSSEY entspricht deswegen nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung. Es ist jedoch vorstellbar, dass für Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und für Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Kinder ab 6 bis

< 12 Jahren) jeweils relevante Teilpopulationen der Studie ODYSSEY operationalisiert werden können. Dies erfordert jedoch Zugriff auf die relevanten Patientendaten.

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren und bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Kindern ab 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir.

Tabelle 3: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.
b. die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen
c. 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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren mit einer HIV-1-Infektion.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
2	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c
3	therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren ^b	Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
4	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.
b. die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen
c. 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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Fragestellungen 1 und 3: therapienaive Jugendliche und Kinder

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dolutegravir (Stand zum 14.01.2022)
- bibliografische Recherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.01.2022)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.01.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.01.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 13.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Die RCT ODYSSEY [5-9], die Grundlage für den Befristungsbeschluss des G-BA [1] war, ist für die Beantwortung von Fragestellung 1 (HIV-1 infizierte therapienaive Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und Fragestellung 3 (HIV-1 infizierte therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils nicht umgesetzt ist (eine detaillierte Beschreibung der Studie ODYSSEY findet sich in Abschnitt 2.4.1). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 (HIV-1 infizierte therapienaive Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) ist eine antiretrovirale Therapie (ART) bestehend aus Rilpivirin kombiniert mit Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin (siehe Tabelle 4). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 3 (HIV-1 infizierte therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) ist eine ART aus Atazanavir kombiniert mit Abacavir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin (siehe Tabelle 4). In der Studie ODYSSEY erhielten jedoch 145 von 157 (92 %) der therapienaiven Kinder und Jugendlichen im Kontrollarm eine ART basierend auf Efavirenz. Nur 2 Kinder und Jugendliche erhielten eine ART basierend auf Rilpivirin, Atazanavir wurde therapienaiven Kindern und Jugendlichen überhaupt nicht verabreicht (siehe Tabelle 7).

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten therapienaiven Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren und bei HIV-1 infizierten therapienaiven Kindern ab 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten therapienaiven Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren sowie bei HIV-1 infizierten therapienaiven Kindern ab 6 bis < 12 Jahren keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Fragestellungen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

2.4 Fragestellungen 2 und 4: therapieerfahrene Jugendliche und Kinder

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dolutegravir (Stand zum 14.01.2022)
- bibliografische Recherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.01.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.01.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.01.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 13.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die RCT ODYSSEY identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Studie ODYSSEY nicht in seine Bewertung einschließt und keine Ergebnisse darstellt.

Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass Dolutegravir bei einem substantiellen Teil der relevanten Studienpopulation nicht gemäß den aktuellen Fachinformationen [10,11] verabreicht worden sei. Weiter führt der pU aus, dass der Sponsor der Studie die Paediatric European Network for Treatment of Aquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) (PENTA)-Stiftung sei. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass er die Studie finanziell unterstütze, jedoch keinen Zugang zu den Patientendaten habe und somit keine eigenen Analysen durchführen könne.

Das Vorgehen des pU ist im Hinblick auf die nicht-zulassungskonforme Verabreichung von Dolutegravir nachvollziehbar. Nur Kinder und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht wurden in der Studie ODYSSEY von Beginn an gemäß aktueller Zulassung dosiert. Aus der Studie ODYSSEY entspricht deswegen nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung. Es ist jedoch vorstellbar, dass für Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und für Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) jeweils relevante Teilpopulationen der Studie ODYSSEY operationalisiert werden können. Dies erfordert jedoch Zugriff auf die relevanten Patientendaten.

In den folgenden Abschnitten werden die Charakteristika der Studie ODYSSEY beschrieben.

Studiendesign

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie ODYSSEY.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ODYSSEY – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir-basierte Therapie vs. Standardbehandlung (Mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ODYSSEY	RCT, offen	Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) mit HIV-1 Infektion ohne Integraseinhibitor-resistenz mit ≥ 14 kg Körpergewicht ^b <u>Kohorte A:</u> therapienaive Kinder und Jugendliche <u>Kohorte B^c:</u> vorbehandelte Kinder und Jugendliche (Zweitlinie)	Dolutegravir + 2 NRTI (N = 350) Standardbehandlung (N = 357) Teilpopulationen: <u>Jugendliche (12 bis < 18 Jahre)</u> 1. therapienaiv ▫ Dolutegravir + 2 NRTI (n = 75) ▫ Standardbehandlung (n = 68) 2. vorbehandelt ▫ Dolutegravir + 2 NRTI (n = 107) ▫ Standardbehandlung (n = 114) <u>Kinder (6 bis < 12 Jahre)</u> 3. therapienaiv ▫ Dolutegravir + 2 NRTI (n = 72) ▫ Standardbehandlung (n = 84) 4. vorbehandelt ▫ Dolutegravir + 2 NRTI (n = 81) ▫ Standardbehandlung (n = 80)	<u>Screening:</u> < 4 Wochen <u>Behandlung und Beobachtung:</u> 96 Wochen bis die letzte randomisierte Patientin oder der letzte randomisierte Patient 96 Wochen beobachtet wurde <u>verlängerte Behandlung und Beobachtung:</u> nach der letzten Studienvisite wird die Fortführung der Behandlung angeboten	29 Studienzentren in Deutschland, Portugal, Spanien, Südafrika, Thailand, Uganda, Vereinigtes Königreich, Zimbabwe 09/2016–laufend ^d	primär: virologisches oder klinisches Versagen ^e sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand, UEs

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ODYSSEY – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir-basierte Therapie vs. Standardbehandlung (Mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Kinder mit einem Körpergewicht ab 3 bis < 14 kg wurden in eine separate Kohorte randomisiert. Da die Kinder in dieser Kohorte vermutlich < 6 Jahre alt sind, ist diese Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird daher nicht weiter betrachtet.</p> <p>c. Der Start einer Zweitlinientherapie musste geplant sein (Wechsel von mindestens 2 Wirkstoffen wegen Therapieversagens oder Wechsel des 3. Wirkstoffs falls keine NRTI-Resistenz festgestellt wurde). Innerhalb 4 Wochen vor Screening musste die Viruslast ≥ 500 Kopien/ml betragen.</p> <p>d. Die Randomisierung erfolgte bis zum 22.06.2018 (für therapienaive Kinder und Jugendliche ab 35 kg bis Juli 2017). Der letzte Teilnehmer oder die letzte Teilnehmerin erreichte 96 Wochen Beobachtung am 24.04.2020.</p> <p>e. Der Endpunkt war definiert durch ungenügendes virologisches Ansprechen ($< 1 \log_{10}$ Reduktion zu Woche 24 und Wechsel der Therapie), virologisches Versagen (Viruslast ≥ 400 Kopien/ml zu oder nach Woche 36 mit Bestätigung zur folgenden Visite), AIDS-definierendes Ereignis (WHO Grad 3 oder 4) oder Tod.</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefizienzsyndrom; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir-basierte Therapie vs. Standardbehandlung

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
ODYSSEY	<p>Dolutegravir + 2 NRTI^a</p> <p>Dolutegravir Dosis 1-mal täglich oral, gewichtsabhängig:</p> <p><u>14 bis < 20 kg KG</u>: 20 mg Filmtablette^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Mai 2018: 25 mg Filmtablette^b oder 25 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension^c ▪ ab Mai 2019: 25 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension^c <p><u>20 bis < 25 kg KG</u>: 25 mg Filmtablette^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Mai 2018: 25 mg Filmtablette^b oder 50 mg Filmtablette^c oder 30 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension^c ▪ ab Mai 2019: 50 mg Filmtablette^c <p><u>25 bis < 30 kg KG</u>: 25 mg Filmtablette^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab April 2018: 25 mg Filmtablette^b oder 50 mg Filmtablette^c ▪ ab Mai 2019: 50 mg Filmtablette^c <p><u>30 bis < 40 kg KG</u>: 35 mg Filmtablette^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab April 2018: 35 mg Filmtablette^b oder 50 mg Filmtablette^c ▪ ab Mai 2019: 50 mg Filmtablette^c <p><u>ab 40 kg KG</u>: 50 mg Filmtablette^c</p>	1 bPI oder NNRTI oder INI (außer Dolutegravir) + 2 NRTI ^a	<p>Vorbehandlung</p> <p><u>Kohorte A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ therapienaiv <p><u>Kohorte B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 vorangegangene antiretrovirale Therapie^d <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatitis C-Therapien
<p>a. Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt legte die Wirkstoffe unter Beachtung der internationalen, nationalen oder lokalen Richtlinien, vorangegangenen Behandlungen und Resistenzen vor Randomisierung fest. Die NRTI-Therapie sollte während des gesamten Studienzeitraums beibehalten werden. Anpassungen konnten bei Toxizitäten, Intoleranz oder bei Therapiewechsel aufgrund von Therapieversagen erfolgen. Zusätzliche Vorgabe für Kohorte B: 1 neuer Wirkstoff und mindestens 1 NRTI mit beibehaltener Aktivität im Vergleich zur Vortherapie</p> <p>b. Dosierung niedriger als gemäß aktuellen Fachinformationen vorgegeben</p> <p>c. entspricht der aktuell zugelassenen Dosierung</p> <p>d. Innerhalb 4 Wochen vor Screening musste die Viruslast ≥ 500 Kopien/ml betragen. Eine vorangegangene Therapie von > 2 Wochen mit einem INI war nicht erlaubt.</p> <p>bPI: geboosterter Protease-Inhibitor; INI: Integrase-Inhibitor; KG: Körpergewicht; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Die Studie ODYSSEY ist eine offene RCT zum Vergleich einer Dolutegravir-basierten ART mit einer nicht Dolutegravir-basierten ART. Die Patientinnen und Patienten wurden 2 Kohorten zugeteilt. In Kohorte A wurden therapienaive Kinder und Jugendliche randomisiert und in

Kohorte B vorbehandelte Kinder und Jugendliche, für die eine Zweitlinien-ART angezeigt war, da sie ein Therapieversagen unter der 1. ART gezeigt hatten. In Kohorte A wurden 311 und in Kohorte B 396 Kinder und Jugendliche eingeschlossen. Kohorte A ist für die Fragestellungen 2 + 4 nicht relevant. Für Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren) und für Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Kinder ab 6 bis < 12 Jahren) potenziell relevante Teilpopulationen unbekannter Größe wurden in Kohorte B eingeschlossen.

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine ART bestehend aus Dolutegravir und 2 nukleosidischen oder nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI). Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine ART bestehend aus 2 NRTI sowie als 3. Wirkstoff 1 geboosterten Protease-Inhibitor (bPI) oder 1 nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder 1 Integrase-Inhibitor (INI) außer Dolutegravir.

In beiden Studienarmen sollten alle Wirkstoffe (außer Dolutegravir) von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt vor Randomisierung unter Berücksichtigung von internationalen, nationalen und lokalen Leitlinien sowie Beachtung der Vortherapie und Resistenzen festgelegt werden.

Primärer Endpunkt der Studie ist das virologische oder klinische Therapieversagen. Dieser kombinierte Endpunkt wird durch das Eintreten eines der folgenden Kriterien erreicht:

- ungenügendes virologisches Ansprechen definiert durch $< 1 \log_{10}$ Reduktion der Viruslast zu Woche 24 (oder eine Viruslast von ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 24 bei Teilnehmenden mit einer Viruslast < 500 Kopien/ml zu Studienbeginn) und Wechsel auf eine Zweitlinien- bzw. Drittlinien-ART
- virologisches Versagen definiert durch eine Viruslast ≥ 400 Kopien/ml zu oder nach Woche 36 mit Bestätigung zur folgenden Visite
- neu oder wiederkehrendes AIDS-definierendes Ereignis (Weltgesundheitsorganisation [WHO]-Grad 3 oder 4) (bestätigt durch ein Endpunkt Review Komitee)
- Tod jeglicher Ursache

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Kinder und Jugendlichen wurden behandelt und beobachtet bis die letzte eingeschlossene Patientin oder der letzte eingeschlossene Patient 96 Wochen lang beobachtet wurde. Dies war am 24.04.2020 der Fall. Die mediane Beobachtungszeit in der Studie betrug 142 Wochen. Allen Kindern und Jugendlichen wurde im Anschluss eine verlängerte Behandlung und Beobachtung angeboten.

Dosierung von Dolutegravir in der Studie ODYSSEY

Die Dosierung von Dolutegravir zu Beginn der Studie ODYSSEY im September 2016 (siehe Tabelle 6) entsprach der damaligen Zulassung [12,13]. Während des Studienverlaufs wurde aufgrund aktueller Daten zur Pharmakokinetik sowohl die Dosierung in der Studie (siehe Tabelle 6) als auch die Zulassung angepasst [10,11]. Demzufolge wurden lediglich Kinder und Jugendliche ab 40 kg Körpergewicht in der Studie von Beginn an gemäß aktueller Zulassung dosiert. Für Kinder und Jugendliche in den niedrigeren Gewichtsklassen war die Dosierung zu Studienbeginn deutlich niedriger als es die aktuelle Zulassung vorgibt. Frühestens ab April 2018 wurde die Dosierung in den Gewichtsklassen < 40 kg entsprechend der derzeit zugelassenen Dosierung angepasst. Da in den Gewichtsklassen ab 35 kg die Rekrutierung im Juli 2017 beendet wurde, wurden alle Kinder und Jugendliche in der Gewichtsklasse ab 35 kg bis < 40 kg zunächst zu niedrig dosiert. In den Gewichtsklassen ab 14 kg bis < 35 kg wurde bis Juni 2018 rekrutiert. In diesen Gewichtsklassen können lediglich Teilnehmende, die im April, Mai oder Juni 2018 in die Studie eingeschlossen wurden, von Beginn an richtig dosiert worden sein. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor wie viele Kinder und Jugendliche in welcher Altersklasse wie lange eine zu niedrige Dosierung erhalten haben.

Trotz der zu niedrigen Dosierung eines Großteils der Studienteilnehmenden über einen langen Zeitraum hinweg, sind verwertbare Auswertungen aus den Daten der Studie ODYSSEY für Teilpopulationen der Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) und Fragestellung 4 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Kinder ab 6 bis < 12 Jahre) denkbar. Beispielsweise wurden 125 vorbehandelte Kinder und Jugendliche in der Gewichtsklasse ab 40 kg in die Studie eingeschlossen (N = 66 in den Dolutegravir-Arm und N = 59 in den Vergleichsarm). Im Dolutegravir-Arm wurden diese Kinder und Jugendlichen über den gesamten Studienzeitraum gemäß aktueller Zulassung dosiert. Die Studienpopulation in dieser Gewichtsklasse (> 40 kg) entspricht somit allen Anforderungen für die vorliegenden Fragestellungen 2 und 4, wobei sie aufgrund des Gewichts womöglich eher der Fragestellung 2 (HIV-1 infizierte vorbehandelte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) zuzuordnen wäre. Angaben zur Altersstruktur der Gewichtsklasse ab 40 kg liegen jedoch nicht vor. Darüber hinaus ist es möglich, dass auch Daten vorbehandelter Kinder und Jugendlichen aus den niedrigeren Gewichtsklassen sinnvoll auswertbar sind, sofern diese aufgrund eines späten Studieneinschlusses und einer insgesamt langen Behandlungsdauer weitestgehend entsprechend der aktuellen Zulassung dosiert wurden. Entsprechende Auswertungen liegen jedoch nicht vor.

Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie ODYSSEY

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Kinder und Jugendlichen in der Studie ODYSSEY.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir-basierte Therapie vs. Standardbehandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	<u>therapienaive Kinder und Jugendliche (Kohorte A)</u>		<u>therapieerfahrene Kinder und Jugendliche (Kohorte B)</u>	
	Dolutegravir N ^a = 154	Standard- behandlung N ^a = 157	Dolutegravir N ^a = 196	Standard- behandlung N ^a = 200
Studie ODYSSEY				
Alter [Jahre], MW (SD)	12 (4)	12 (4)	12 (4)	12 (3)
2–< 6 Jahre, n (%)	7 (5)	5 (3)	8 (4)	6 (3)
6–< 12 Jahre, n (%)	72 (47)	84 (54)	81 (41)	80 (40)
12–< 18 Jahre, n (%)	75 (49)	68 (43)	107 (55)	114 (57)
Geschlecht [w / m], %	56 / 44	49 / 51	44 / 56	47 / 53
Gewicht [kg], MW (SD)	34,5 (14,5)	34,2 (14,5)	33,7 (12,1)	33,6 (12,0)
14–< 20, n (%)	18 (12)	20 (13)	21 (11)	23 (12)
20–< 25, n (%)	33 (21)	29 (18)	38 (19)	35 (18)
25–< 30, n (%)	26 (17)	32 (20)	32 (16)	27 (14)
30–< 35, n (%)	16 (10)	17 (11)	22 (11)	34 (17)
35–< 40, n (%)	12 (8)	10 (6)	17 (9)	22 (11)
≥ 40, n (%)	49 (32)	49 (31)	66 (34)	59 (30)
Region, n (%)				
Deutschland	5 (2)	2 (1)	0 (0)	1 (1)
Portugal	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Spanien	1 (1)	3 (2)	2 (1)	2 (1)
Vereinigtes Königreich	2 (1)	4 (3)	1 (1)	1 (1)
Thailand	24 (16)	26 (17)	124 (63)	108 (54)
Südafrika	36 (23)	41 (26)	25 (13)	42 (21)
Uganda	46 (30)	53 (34)	124 (63)	108 (54)
Zimbabwe	39 (25)	28 (18)	40 (20)	39 (20)
Viruslast zu Studienbeginn, n (%)				
< 400 Kopien/ml	5 (3)	10 (6)	0 (0)	0 (0)
400–< 1000 Kopien/ml	7 (5)	4 (3)	4 (2)	2 (1)
1000–< 10000 Kopien/ml	28 (18)	34 (22)	49 (25)	73 (37)
10000–< 50000 Kopien/ml	41 (27)	36 (23)	74 (38)	77 (39)
50000–< 100000 Kopien/ml	23 (15)	21 (13)	21 (11)	24 (12)
100000–< 500000 Kopien/ml	40 (26)	42 (27)	42 (21)	19 (10)
500000–< 1000000 Kopien/ml	6 (4)	6 (4)	4 (2)	4 (2)
≥ 1000000 Kopien/ml	4 (3)	3 (2)	2 (1)	1 (1)
nicht erfasst	0 (0)	1 (1 ^b)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir-basierte Therapie vs. Standardbehandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	<u>therapienaive Kinder und Jugendliche (Kohorte A)</u>		<u>therapieerfahrene Kinder und Jugendliche (Kohorte B)</u>	
	Dolutegravir N ^a = 154	Standard- behandlung N ^a = 157	Dolutegravir N ^a = 196	Standard- behandlung N ^a = 200
Therapie zu Studienbeginn, n (%)				
NRTI				
Abacavir + Lamivudin	126 (82)	122 (78)	106 (54)	109 (55)
Zidovudin + Lamivudin	0 (0)	3 (2)	37 (19)	37 (19)
Tenofovir/Tenofoviralfenamid + Lamivudin/Emtricitabin	28 (18)	32 (20)	52 (27)	52 (26)
Abacavir + Tenofovir	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (1)
3. Wirkstoffklasse				
INI	154 (100)	1 (1)	196 (100)	0 (0)
NNRTI	0 (0)	149 (95)	0 (0)	5 (3)
PI	0 (0)	7 (4)	0 (0)	195 (98)
3. Wirkstoff				
Atazanavir	0 (0)	0 (0)	0 (0)	49 (25)
Darunavir	0 (0)	4 (3)	0 (0)	2 (1)
Dolutegravir	154 (100)	0 (0)	196 (100)	0 (0)
Efavirenz	0 (0)	145 (92)	0 (0)	5 (3)
Elvitegravir	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lopinavir	0 (0)	3 (2)	0 (0)	144 (72)
Nevirapin	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Rilpivirin	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	15 (9,7) ^b	23 (14,6) ^b	6 (3,1) ^b	13 (6,5) ^b
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.				
b. eigene Berechnung				
INI: Integrase-Inhibitor; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten liegen nicht separat für die Fragestellungen 2 und 4 vor. Aus der Tabelle ist jedoch ersichtlich, dass 221 Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren Fragestellung 2 und 161 Kinder ab 6 bis < 12 Jahren Fragestellung 4 zugeordnet werden können.

Der größte Teil der Kinder und Jugendlichen wurde in Afrika rekrutiert. Insgesamt wurden lediglich 4 % der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen in Europa in die Studie eingeschlossen.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren und bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Kindern ab 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren sowie bei HIV-1 infizierten vorbehandelten Kindern ab 6 bis < 12 Jahren keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Fragestellungen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

b. die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen

c. 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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 HIV stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Dolutegravir [11]. Dolutegravir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit HIV bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 1),
- therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 2),
- therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 3) und therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 4).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen dringenden Bedarf an zusätzlichen Wirkstoffen, die den besonderen Anforderungen der Kinder und Jugendlichen u. a. bezüglich Effektivität und Verträglichkeit entsprechen und die ART-Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche 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 Meldedfälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [14]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 14.01.2022. Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2004 bis 2021. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedfälle in den jeweiligen Diagnosejahren adjustiert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen.

Zur Prävalenzschätzung der Gruppe der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren summiert der pU die ab dem Jahr 2004 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2021 in die Alterskategorie 12 bis

< 18 Jahre fallen. Er ermittelt so eine Anzahl von 145 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die im Jahr 2021 mit HIV infiziert sind.

Zur Prävalenzschätzung der Gruppe der Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren summiert der pU die ab dem Jahr 2010 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2021 in die Alterskategorie 6 bis < 12 Jahre fallen. Er ermittelt so eine Anzahl von 81 Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die im Jahr 2021 mit HIV infiziert sind.

Mit einem GKV-Anteil von 88,1 % [15,16] berechnet der pU in der GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 128 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Fragestellungen 1 und 2) und von 71 Kindern im Alter von 6 Jahren bis < 12 Jahren (Fragestellungen 3 und 4), die mit HIV-1 infiziert sind.

Der pU unterscheidet bei der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht zwischen therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern bzw. Jugendlichen und begründet dies mit fehlenden Daten.

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 Melddefällen 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. Zudem schränkt er die GKV-Zielpopulation nicht auf diejenigen ein, die keine Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen.

Anzumerken ist, dass in der Auswertung vom RKI noch einige Fälle mit unbekannter Altersgruppe enthalten sind. Hierbei ist unklar, ob und wie sich diese auf die relevanten Altersgruppen (6 Jahren bis < 12 Jahren und 12 bis < 18 Jahren) verteilen.

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

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-1 bei Kindern und Jugendlichen 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 9 in Verbindung mit Tabelle 10.

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 Dossiers.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 1), hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin.

Für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 2), und für therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre mit HIV-1, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 4), hat der G-BA jeweils die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: 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.

Für therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI aufweisen (Fragestellung 3), hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin.

Vom pU gelieferte und in der vorliegenden Bewertung adressierte Kostenangaben

Der pU gibt korrekt an, dass sowohl Dolutegravir als auch die von ihm für die zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigten Wirkstoffe jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Dabei unterscheidet sich laut pU das Backbone bestehend aus 2 NRTI nicht zwischen den Therapien. Vor diesem Hintergrund stellt der pU lediglich die Kosten zu den Therapien ohne Backbone dar. Somit liefert der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Fragestellung 1 ausschließlich Kostenangaben zu Rilpivirin und zur Fragestellung 3 ausschließlich Kostenangaben zu Atazanavir plus Ritonavir.

Für die Fragestellungen 2 und 4 liefert der pU Kostenangaben zu einer Vielzahl an Therapien (jeweils ohne Backbone, siehe oben). Diese Angaben wurden für die vorliegende Bewertung geprüft. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie dieser Fragestellungen ausschließlich die Angaben des pU zu den Therapien mit den niedrigsten und mit den höchsten Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr dargestellt und bewertet. Dabei handelt es sich für beide Fragestellungen um:

- Nevirapin in der Darreichungsform Tabletten (ab einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m² [17]; niedrigste Arzneimittelkosten) und
- Enfuvirtid (höchste Arzneimittelkosten).

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Die Angaben des pU beziehen sich somit auf die Kosten je Folgejahr, sofern die Kosten im 1. Behandlungsjahr abweichen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dolutegravir und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [10,11,17-21].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Dolutegravir und Atazanavir richtet sich nach dem Körpergewicht [10,11,20,21]. Dolutegravir ist in Form dispergierbarer Tabletten für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen, oder für Patientinnen und Patienten, für die Filmtabletten nicht geeignet sind, verfügbar. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für das Jahr 2017 [22] zugrunde (23,6 kg für Kinder von 6 bis unter 7 Jahre; 42,1 kg für Kinder von 11 bis unter 12 Jahre; 47,1 kg für Jugendliche von 12 bis unter 13 Jahre; 67 kg für Jugendliche von 17 bis unter 18 Jahre).

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dolutegravir und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [10,11,17-21].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dolutegravir und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Rilpivirin, Enfuvirtid und Ritonavir gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen [18,19,23] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Für Dolutegravir, Nevirapin und Atazanavir entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt – beispielsweise die Überwachung der Leberfunktion [10,11,17] und der Nierenfunktion [20,21].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 11 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten, welche für die Therapien ohne Backbone (siehe Abschnitt 3.2) plausibel sind.

Für Dolutegravir, Nevirapin und Atazanavir entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4), die der pU nicht veranschlagt.

Für alle Therapien entstehen zusätzliche Kosten für das jeweilige Backbone, die der pU nicht darstellt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nennt Kontraindikationen gemäß Fachinformationen [10,11], er geht jedoch davon aus, dass die Zielpopulation dadurch nicht eingeschränkt wird. Auch geht der pU nicht davon aus, dass Therapieabbrüche den Versorgungsanteil von Dolutegravir wesentlich beeinflussen.

Der pU geht von einem nur geringen Umsatzanteil im stationären Bereich aus.

Der Versorgungsanteil von Dolutegravir in der Zielpopulation sei signifikant, jedoch nicht genau quantifizierbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit 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 Altersgruppe Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	Rilpivirin in Kombination mit Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
2	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt
3	therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
4	therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahren mit HIV-1 ^b	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

b. die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen

c. 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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 10: 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	Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahren ^b , davon:	128	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. Jedoch schränkt der pU die GKV-Zielpopulation nicht auf diejenigen ein, die keine Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen. Das Dossier beinhaltet keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in therapienaive und therapieerfahrene Kinder und Jugendliche.
	therapienaiv (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	therapieerfahren (Fragestellung 2)	keine Angabe	
	Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahren ^b , davon:	71	
	therapienaiv (Fragestellung 3)	keine Angabe	
	therapieerfahren (Fragestellung 4)	keine Angabe	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen</p> <p>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 11: 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 ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^b	Jahres-therapie-kosten in € ^b	Kommentar
Dolutegravir	Kinder und Jugendliche mit HIV-1 ab 6 bis < 18 Jahre ^c	5241,40–8788,96	0	0	5241,40–8788,96	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist für die Therapie ohne Backbone plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt, sowie für das Backbone, die der pU nicht darstellt.
Rilpivirin	therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre ^c (Fragestellung 1)	4535,13	0	0	4535,13	Die Angaben sind für die Therapie ohne Backbone plausibel. Es entstehen Kosten für das Backbone, die der pU nicht darstellt.
eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^d	therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre ^c (Fragestellung 2)	1537,32 ^e –26 258,47 ^f	0	0	1537,32 ^e –26 258,47 ^f	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist für die Therapien ohne Backbone plausibel. Es entstehen für die untere Grenze Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt, sowie insgesamt für das Backbone, die der pU nicht darstellt.
Atazanavir + Ritonavir	therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre ^c (Fragestellung 3)	3359,02–11 561,25	0	0	3359,02–11 561,25	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist für die Therapie ohne Backbone plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt, sowie für das Backbone, die der pU nicht darstellt.
eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie ^d	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre ^c (Fragestellung 4)	1537,32 ^e –26 258,47 ^f	0	0	1537,32 ^e –26 258,47 ^f	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist für die Therapien ohne Backbone plausibel. Es entstehen für die untere Grenze Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt, sowie insgesamt für das Backbone, die der pU nicht darstellt.

Tabelle 11: 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 ^a , zweckmäßige Vergleichstherapie ^a)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^b	Jahres-therapie-kosten in € ^b	Kommentar
<p>a. Angegeben ist bei Wirkstoffen die jeweilige Therapie ohne Backbone, dessen Kosten der pU nicht darstellt. Laut der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Backbone für Fragestellung 1 Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin und für Fragestellung 3 Abacavir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin.</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>c. ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen</p> <p>d. 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>e. untere Grenze von Nevirapin; die Kostenangabe gilt je Folgejahr</p> <p>f. Enfuvirtid</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 (Tivicay) wird bei Kindern und Jugendlichen nach Körpergewicht (entsprechend den WHO-Gewichtsbändern) und Alter gemäß den Angaben in der Fachinformation bestimmt.

*Tivicay ist in Form von Filmtabletten für Patient*innen ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen, erhältlich. Tivicay ist auch verfügbar in Form von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbaren Tabletten) für Patient*innen ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen, oder für Patient*innen, für die Filmtabletten nicht geeignet sind. Patient*innen können zwischen Filmtabletten und dispergierbaren Tabletten wechseln. Jedoch ist die Bioverfügbarkeit von Filmtabletten und dispergierbaren Tabletten nicht vergleichbar und deshalb nicht eins zu eins (auf Milligramm-basis) austauschbar.*

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 und Jugendliche, 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 einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt).

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

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir [online]. 2020 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4435/2020-08-20_AM-RL-XII_Dolutegravir_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung des Beschlusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir [online]. 2021 [Zugriff: 04.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5162/2021-12-02_AM-RL-XII_Dolutegravir-Aenderung_BAnz.pdf.
3. 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>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. The 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]. 2021 [Zugriff: 29.04.2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN91737921>.
6. 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]. 2021 [Zugriff: 29.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127>.
7. Fondazione PENTA ONLUS. 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]. [Zugriff: 29.04.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14.

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. Turkova A, White E, Mujuru HA et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. N Engl J Med 2021; 385(27): 2531-2543.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108793>.
10. ViiV Healthcare. Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen [online]. 2022 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 05.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Tivicay (international non-proprietary name. dolutegravir). Procedure No. EMEA/H/C/002753/0000 [online]. 2013. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tivicay-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) - Extension. Tivicay (international non-proprietary name. dolutegravir). Procedure No. EMEA/H/C/002753/X/0018/G [online]. 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tivicay-h-c-002753-x-0018-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
14. Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0 [online]. URL: <https://survstat.rki.de>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juli 2021 [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2020 [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
17. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014606>.
18. Janssen-Cilag International B. V. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
19. Roche Pharma A. G. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617>.

20. accord Healthcare GmbH. Atazanavir Accord 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln [online]. 2019. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-08/FI_2201336-2201337-2201338_V02_TSSO_cv.pdf.
21. Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021182>.
22. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Online-Datenbank: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2017. Geschlechter: Alle Geschlechter [online]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=91016196&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
23. accord Healthcare GmbH. Fachinformation Ritonavir Accord 100 mg Filmtabletten [online]. 2019. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-10/FI_Ritonavir.pdf.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

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

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
dolutegravir* OR GSK-1349572 OR "GSK 1349572" OR GSK1349572 Under 18

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

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

Suchstrategie
dolutegravir OR GSK-1349572 OR GSK 1349572 OR GSK1349572 Search for clinical trials in children