Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir (Tivicay[®])

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.03.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse der Kohorte IIA aus IMPAACT (1093).....	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Vorteile von Dolutegravir gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
AM-VSG	Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	Cluster of Differentiation 4
CYP	Cytochrom P450
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
PIP	Pediatric Investigation Plan
RKI	Robert Koch Institut
UGT	Glucuronid-konjugierendes Enzym
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare GmbH
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Katharina Jansen
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Prinzregentenplatz 9, 81675 München
Telefon:	+49 157 8532 3612
Fax:	+49 89 20 300 38 39
E-Mail:	Katharina.k.jansen@viivhealthcare.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare UK Ltd.
Anschrift:	980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dolutegravir
Handelsname:	Tivicay®
ATC-Code:	J05AX12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Das zu bewertende Arzneimittel Tivicay® enthält den Wirkstoff Dolutegravir aus der Klasse der Integrase-Inhibitoren (INIs) und wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt.

Dolutegravir zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen DNA hemmt. Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.

Neben Dolutegravir und anderen INIs stehen auch Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur antiretroviralen Therapie (ART) der HIV-Infektion zur Verfügung, die in Kombinationstherapien eingesetzt werden: nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI) und Fusions-Inhibitoren.

Die Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus, da sie in verschiedene Phasen des Replikationszyklus des HI-Virus eingreifen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dolutegravir unterscheidet sich auch in seinen pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften von den anderen Wirkstoffen, die für Kinder ab 6 Jahren zugelassen sind. Im Gegensatz zu den relevanten PIs kann es ohne pharmakologischen Verstärker („Booster“) eingesetzt werden, und im Gegensatz zu den NNRTIs Efavirenz und Etravirin kann es unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Im Vergleich zu den Substanzen, die nur zusammen mit potenten CYP- (Cytochrom P450) und/oder UGT (Glucuronid-konjugierendes Enzym) 1A1-Inhibitoren zugelassen sind und im Vergleich zu den Substanzen, die relevante CYP- oder UGT1A1-Induktoren sind, hat Dolutegravir ein niedriges pharmakologisches Interaktionspotential.

Dolutegravir weist eine hohe Resistenzbarriere auf. In den fünf durchgeführten Phase-II/III-Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten wurden unter Dolutegravir in Kombination mit 2 NRTI über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine neuen INI- oder NRTI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert. Bei vorbehandelten erwachsenen Patienten, die zuvor noch nicht mit einem Integrase-Inhibitor behandelt worden waren, wurden signifikant weniger INI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert als im Vergleichsarm mit dem Integrase-Inhibitor Raltegravir.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tivicay [®] ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV*) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren**	20. Januar 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: Februar 2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. *Im Anwendungsgebiet wird allgemein die Begrifflichkeit HIV verwendet, wohingegen sich die Fachinformation im weiteren Text auf HIV-1 bezieht. **Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation von ≥ 12 Jahren auf ≥ 6 Jahren. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren) und dem zusätzlichen Anwendungsgebiet (Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Eine antiretrovirale Therapie aus: <ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und • Einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Protease-Inhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir).
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Im Folgenden werden Vorbehandlung und nicht Vorbehandlung von HIV-1 infizierten Patienten jeweils im Sinne einer ART Vorbehandlung synonym verwendet.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 28. November 2016 hat ein Beratungsgespräch stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-133), bei dem durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt wurde, wie in Tabelle 1-7 dargestellt ist .

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (von ≥ 12 Jahre auf ≥ 6 Jahre). Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen und dem zusätzlichen Anwendungsgebiet findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt. Der Zusatznutzen von Dolutegravir bei Jugendlichen ≥ 12 Jahre und Erwachsenen wurde bereits auf Basis eines ersten Dossiers am 07.08.2014 vom G-BA bewertet. Das ursprüngliche bereits bewertete Anwendungsgebiet ist nicht Gegenstand dieses Dossiers.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren werden in diesem Dossier sowohl Daten aus der IMPAACT (P1093) Studie, die zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Dolutegravir in der Zielpopulation durchgeführt wurde, als auch Wirksamkeitsdaten aus den Studien SPRING-1, SINGLE und SAILING, die die Grundlage zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir bei Erwachsenen waren, herangezogen. Der G-BA hat auf Basis dieser Daten bereits am 07.08.2014 für bestimmte Populationen einen Zusatznutzen für Dolutegravir anerkannt. Die bei der Literaturrecherche für den Evidenztransfer identifizierte Studie OSTEODOLU (NCT01966822) stellt neu generierte Evidenz für Dolutegravir bei vorbehandelten Patienten dar. Diese hat jedoch keinen Einfluss auf die bereits getroffenen Aussagen zum Zusatznutzen von Dolutegravir.

Evidenztransfer¹ im Zulassungsverfahren für Dolutegravir bei HIV-1 infizierten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

Um den Besonderheiten der Kinderpopulation Rechnung zu tragen und jegliche Verzögerung in der Entwicklung neuer Therapieoptionen für diese Patientengruppe zu vermeiden, sollten gemäß *International Council for Harmonisation (ICH) Guideline* und *EG-Verordnung 1901/2006* neue und verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Forschungsarbeiten entwickelt werden, jedoch ohne die paediatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen. Hier bedarf es einer Abwägung zwischen der Zumutbarkeit einer Wirksamkeitsstudie an Kindern einerseits, insbesondere aufgrund ethischer und operativer Gesichtspunkten, und einem möglichen signifikanten Erkenntnisgewinn andererseits.

Gemäß European Medicines Agency (EMA) *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* und der *Note for guidance on Clinical*

¹ Um mögliche Missverständnisse zu vermeiden möchten wir darauf hinweisen, dass der Begriff „Evidenztransfer“ kein in der Wissenschaft eindeutig definierter und verwendeter Begriff ist, sondern die Übertragung von Evidenz beschreibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population sind Nachweise der antiretroviralen Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen nicht gefordert („A specific demonstration of antiviral efficacy in paediatric patients is not required“, S. 16 *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection*), wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann.

HIV-Medikamente zielen auf virale Moleküle ab, die nicht Bestandteil des menschlichen Organismus sind, daher ist zu erwarten, dass der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang zwischen der Exposition und der antiviralen Aktivität in der Population der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen ähnlich ist. Sowohl Richtlinien der FDA als auch Leitlinien zur HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen stellen dar, dass die Histo- und Molekularpathologie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie die von erwachsenen Patienten ist und dass die Effekte einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

Davon ausgehend können Wirksamkeitsdaten von erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche übertragen werden.

Die in diesem Dossier beschriebene Zulassungserweiterung umfasst Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren und beruht auf dem Dolutegravir paediatric investigation plan (PIP), der im Einklang mit der *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* und der *Note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population* ist. Dieser PIP sieht bis zum Jahr 2019 eine sequentielle, angemessene Untersuchung von Dolutegravir für Kinder und Säuglinge vor.

Die dazu konzipierte klinische Studie IMPAACT (P1093) zu Dolutegravir für die pädiatrische Population umfasst unter anderem pharmakokinetische Untersuchungen, in denen die Medikamentenexposition bei Kindern und Jugendlichen der bei Erwachsenen angeglichen und die Sicherheit überprüft wird. Diese kommt zu dem Ergebnis, dass eine Dosierung der Dolutegravir-Tabletten auf Basis des Körpergewichts (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg zu einer Exposition führt, die mit der bei Erwachsenen (Dosierung 50 mg gemäß Fachinformation) beobachteten vergleichbar ist.

Die Zulassung von Dolutegravir für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren basiert somit auf Wirksamkeitsdaten aus Phase-III-Studien zu Dolutegravir bei Erwachsenen in Verbindung mit Untersuchungen der Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit bei Kindern im Rahmen der pädiatrischen IMPAACT (P1093)-Studie. Ein Vorgang, der von der EMA als nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und angemessen angesehen wird, zumal zu bedenken ist, dass sich die Anzahl der HIV-positiven Kinder in dieser Altersgruppe in Deutschland auf Basis der Datenbank des Robert Koch Instituts (RKI) auf lediglich 110 Kinder für die Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beschränkt. Eine umfassendere Untersuchung nach den üblichen methodischen Standards der Population der Erwachsenen ist somit aus Sicht der EMA weder wissenschaftlich erforderlich, noch wäre sie

angemessen, um das Ziel der schnellstmöglichen Zulassungserweiterung einer qualitativ hochwertigen, wirksamen und sicheren HIV-Therapie auf diese vulnerable Population zu unterstützen. Die Studienergebnisse für Erwachsene und Jugendliche wurden bereits mit dem Erstzulassungsantrag für Dolutegravir vorgelegt und auch im Rahmen der Nutzenbewertung bewertet.

Studiendesign und -ergebnisse von IMPAACT (P1093)

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Dolutegravir (GSK1349572) zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Basistherapie. Dazu wurden mehrere Alterskohorten untersucht. Im Rahmen dieses Dossiers wird die Kohorte der Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren (Kohorte IIA) betrachtet.

Die Ergebnisse der Studie IMPAACT (P1093) zeigten, dass eine gewichtsadaptierte Dosierung der Dolutegravir Tabletten (~ 1 mg/kg einmal täglich) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren in Wirkstoffspiegeln im Bereich der vordefinierten, an den pharmakologischen Zielgrößen bei erwachsenen Patienten angelehnten Zielgrößen für die AUC₂₄ und C_{24h} resultieren. Das geometrische Mittel waren in dieser Studie für die AUC₂₄ 50,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (vordefinierte Zielgröße: 37 bis 67 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) und für die C_{24h} 926 ng/mL (vordefinierte Zielgröße 770 bis 2260 ng/mL). Die Wirkstoffexposition war somit vergleichbar mit den Wirkstoffspiegeln, die in den Studien mit Erwachsenen beobachtet wurden. Ein Evidenztransfer hinsichtlich der Wirksamkeitsparameter von den RCTs in denen Dolutegravir bei Erwachsenen bzw. bei Jugendlichen im Alter ≥ 12 Jahre eingesetzt wurde, ist deshalb legitim.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse der Kohorte IIA aus IMPAACT (1093)

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Mortalität (N=23)		
Todesfälle	Anzahl n (%)	0
Morbidität (N=23)		
Virologisches Ansprechen (<50 HIV RNA Kopien/ml) zu Woche 24	Anzahl der Patienten mit virologischem Ansprechen n Anteil Patienten (%) (95%-Konfidenzintervall)	14 60,9% (38,5, 80,3)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 24	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	21 209,00 (-462,00-725,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 24	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (%)	21 8,00 (-4,50-21,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (absolut) zu Woche 48	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (Zellen/mm ³)	15 373,00 (-441,00-980,00)
Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen gegenüber Baseline (relativ) zu Woche 48	Anzahl der Patienten n Median (Min-Max) (%)	15 9,00 (-0,50-26,00)
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	Patienten mit Resistenzen n (%) Mutation	1 (4,3) S230N*
Unerwünschte Ereignisse (N=23)		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl** n (%)	22 (95,7)
Unerwünschte Ereignisse Schweregrad 3-4	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl** n (%)	0
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
Überempfindlichkeit und Hautausschlag:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)

Studie IMPAACT (P1093)		
Endpunkt	Parameter	Ergebnisse (AT)
Leber- und Gallenerkrankungen:	Anzahl** n (%)	1 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen (einschließlich Suizidalität)	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Gastrointestinale Erkrankungen	Anzahl** n (%)	10 (43,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Anzahl** n (%)	3 (13,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Anzahl** n (%)	2 (8,7)
*Mutation S230N wird als nicht resistenzvermittelnd eingestuft **Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis		

Evidenztransfer für die Beurteilung des Zusatznutzens von Dolutegravir bei HIV-1 infizierten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

Auch der Gesetzgeber (Bundesministerium für Gesundheit (BMG)) versucht hier eine einheitliche Regelung in der frühen Nutzenbewertung zu finden. Aus diesem Grund liegt derzeit im Rahmen des Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AM-VSG) ein Gesetzesentwurf vor, der sich für die Prüfung der Akzeptanz eines Evidenztransfers ausspricht, wenn dieser von den Zulassungsbehörden bereits durchgeführt wurde. Dieser Gesetzesentwurf fordert eine eindeutige Regelung zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund eines Evidenztransfers ausgesprochen wurde, sofern die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.

Die commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) in Frankreich hat einen solchen Evidenztransfer bereits bei seiner Bewertung von Tivicay[®] für Jugendliche über 12 Jahren angewendet. Das Komitee kommt auf Basis der Pharmakokinetikdaten zu der Bewertung, dass Dolutegravir 50 mg einmal täglich bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren in einer vergleichbaren Exposition wie bei Erwachsenen resultiert. Auch das Sicherheitsprofil ist vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Aus diesem Grund sieht die commission de la transparence einen substantiellen Nutzen von Tivicay[®] auch bei Jugendlichen über 12 Jahren analog zu Erwachsenen. Für nicht-vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren, die keine Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren aufweisen, liegt eine Verbesserung des Nutzens der Stufe ASMR IV vor. Für nicht-vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren, deren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieoptionen ausgereizt sind und deren Virus für Dolutegravir empfänglich ist, liegt eine Verbesserung des Nutzens der Stufe ASMR III vor.

Auch bei einer Indikationserweiterung von Darunavir (Prezista®) für die Behandlung von Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Gewicht von mind. 15 kg hat die commission de la transparence seine Bewertung auf einem Evidenztransfer basiert.

Analog zur Einschätzung der Zulassungsbehörden bezüglich der Zulässigkeit der Extrapolation der vorhandenen Studiendaten bei Erwachsenen und unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien sollte in diesem spezifischen Fall sowohl die neue Evidenz aus der pädiatrischen Studie als auch der entsprechende Zusatznutzen für HIV-1 infizierte Erwachsene auf Basis des G-BA Beschlusses zu Tivicay® vom 07.08.2014 berücksichtigt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Ja
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz einiger bereits existierender pharmakologischer Therapien für HIV-infizierte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren ist die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe erforderlich: Insbesondere das Auftreten von Resistenzen macht häufig einen Therapiewechsel notwendig und zeigt den Bedarf an neuen Substanzen mit geringerem Resistenzrisiko bei besserer Verträglichkeit. Seit 2011 (Einführung des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG)) ist Dolutegravir der einzige in diesem Zeitraum zugelassene antiretrovirale Wirkstoff, der über eine Zulassung für Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahren) verfügt. Dolutegravir kann den therapeutischen Bedarf nach einer stark wirksamen, gut verträglichen, gut kombinierbaren Substanz mit hoher Resistenzbarriere als zusätzliche Therapieoption bei HIV-infizierten Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren decken. Dies unterstreicht das Engagement von ViiV Healthcare die Versorgungssituation von HIV-infizierten Kindern nachhaltig zu verbessern.

Die Nutzenbewertung beruht mit der IMPAACT (P1093)-Studie unter anderem auf einer Studie der Evidenzstufe IV („andere nicht vergleichende Studien“) – somit resultiert bei der Ableitung des Zusatznutzens als Aussagesicherheit ein „Anhaltspunkt“.

Aus den in Kapitel 4 dargestellten Ergebnissen zum Nachweis eines medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dolutegravir zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und auf Grund eines Evidenztransfers auf Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren (wie oben ausführlich beschrieben) lässt sich nach Auffassung von ViiV Healthcare, analog zum Zusatznutzen bei Erwachsenen, der für Dolutegravir bereits am 07.08.2014 ausgesprochen wurde, ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren ableiten.**

- Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Anhaltspunkt) ergibt sich unter Berücksichtigung der Limitationen der verfügbaren Evidenz hinsichtlich der Aussagesicherheit.
- Das Ausmaß des Zusatznutzens ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt und das Generieren entsprechender Evidenz auf Basis der oben angeführten Gründe für diese Population als nicht gefordert ist.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Aufgrund der aktuellen Zulassungserweiterung von Dolutegravir kommen jetzt als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Dolutegravir auch zusätzlich alle HIV-infizierten Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren in Frage, für die eine ART indiziert ist. Dolutegravir ist im jeweiligen Altersbereich sowohl für die Initialtherapie als auch für die Behandlung von bereits ART-vorbehandelten Patienten, zugelassen.

Die aktuellen Weltgesundheitsorganisations (WHO) Leitlinien aus dem Jahr 2016 haben ihre Empfehlung zum Beginn einer ART auf sämtliche Populationen und Altersgruppen ausgeweitet, so dass nun auch für HIV-infizierte Kinder und Jugendliche von ≥ 6 bis < 12 Jahren eine Indikation zur Therapie besteht, unabhängig vom klinischen Stadium, der Viruslast oder der CD4-Zellzahl. Die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2013 ist diesbezüglich noch nicht aktualisiert.

Somit besteht derzeit die Empfehlung für die Zielpopulation, eine ART unabhängig vom klinischen Stadium, der Viruslast oder CD4-Zellzahl zu beginnen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die HIV-Infektion von Kindern wurde 2011 von der Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) offiziell als vernachlässigte Erkrankung anerkannt. Nur wenige antiretrovirale Medikamente sind für Kinder zugelassen, wovon manche nicht mehr und andere noch nicht in den Leitlinien empfohlen sind.

Von besonderer Bedeutung bei der pädiatrischen Behandlung sind Resistenzen gegenüber HIV-Medikamenten, weil sie das Risiko eines Therapieversagens stark erhöhen. Zum einen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

können Resistenzen bereits durch die Mutter übertragen werden, zum anderen steigt die Wahrscheinlichkeit eine Arzneimittelresistenz zu entwickeln mit der Dauer der Behandlung. Aus diesem Grund, haben Patienten, die seit dem Säuglings- oder Kleinkindalter behandelt werden, ein größeres Resistenzrisiko als diejenigen mit Therapiebeginn im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter. Somit ist der Bedarf an hochwirksamen ART, insbesondere solche mit höheren genetischen Barrieren, für Kinder besonders hoch.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Vorteile von Dolutegravir gegenüber den bisherigen Substanzklassen dar.

Tabelle 1-10: Vorteile von Dolutegravir gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie

Substanzklasse	Vorteile Dolutegravir
INI	
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> • höhere Resistenzbarriere • weniger Kreuzresistenzen
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Raltegravir in der SAILING-Studie bei vorbehandelten Patienten • einmal tägliche Einnahme (dagegen Raltegravir: zweimal täglich)
Elvitegravir	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme unabhängig von Nahrungsaufnahme (Patienten ohne INI-Resistenzen) • keine zusätzliche Einnahme eines Boosters notwendig (weniger Wechselwirkungen)
NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in der SINGLE-Studie • schnellere Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze • höhere Resistenzbarriere • geringere Nebenwirkungen (z.B. Hautausschlag, Fettstoffwechsel, neuropsychiatrisch unter Efavirenz) • weniger Medikamenteninteraktionen (da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)
PI	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber geboostertem Darunavir in der FLAMINGO-Studie • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber geboostertem Atazanavir in der ARIA-Studie • schnellere Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze • keine zusätzliche Einnahme eines Boosters notwendig (weniger Wechselwirkungen) • geringere Anzahl einzunehmender Pillen (u.U. Einfluss auf Therapietreue) • weniger gastro-intestinale Nebenwirkungen als unter geboostertem

Substanzklasse	Vorteile Dolutegravir
	Darunavir • weniger Medikamenteninteraktionen (da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)

Hier wird insbesondere die Entwicklung von Therapieoptionen angestrebt mit dem Ziel einer effektiven ART mit einer höheren genetischen Barriere und einem besseren pharmakologischen Profil, aufgrund dessen werden Integrase-Inhibitoren zunehmend zur präferierten Therapieoption. Unter den bereits verfügbaren Integrase-Inhibitoren weist Dolutegravir nach heutigem Wissensstand eine höhere Resistenzbarriere auf als andere Integrase-Inhibitoren. Dolutegravir vereint daher die überzeugende Wirksamkeit mit zugleich besonders schnellem Wirkeintritt und Verträglichkeit eines Integrase-Inhibitors mit einer höheren Resistenzbarriere als die bereits verfügbaren Vertreter dieser Klasse. Darüber hinaus weisen die Studienergebnisse darauf hin, dass Dolutegravir selbst bei vorliegenden Integraseresistenzen noch eingesetzt werden kann.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz einiger bereits existierender pharmakologischer Therapien für HIV-infizierte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe erforderlich ist. Insbesondere das Auftreten von Resistenzen macht häufig einen Therapiewechsel notwendig und zeigt den Bedarf an neuen Substanzen mit geringerem Resistenzrisiko bei besserer Verträglichkeit. Dolutegravir kann den therapeutischen Bedarf nach einer stark wirksamen, gut verträglichen, gut kombinierbaren Substanz mit hoher Resistenzbarriere als zusätzliche Therapieoption bei HIV-infizierte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	110
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	nicht quantifizierbar	Max. 110
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	nicht quantifizierbar	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Gesamtzahl aller Patienten liegt bei maximal 110, für eine Aufteilung nach Vorbehandlung liegen keine epidemiologischen Daten vor.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Untere Grenze: <u>3486,96 €</u>	Untere Grenze: <u>383.565,60 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Obere Grenze: <u>8650,95 €</u>	Obere Grenze: <u>951.604,50 €</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Kosten von Dolutegravir bei der Behandlung von antiretroviral vorbehandelten und antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten unterscheiden sich nicht.			

Die Dosierung von Dolutegravir für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren erfolgt gewichtsabhängig und ist der Fachinformation zu entnehmen. Aus Gründen einer vereinfachten Darstellung wurde jeweils eine Untergrenze und eine Obergrenze basierend auf der niedrigst- und höchst-möglichen Dosierung definiert und die Kosten entsprechend kalkuliert.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Untere Grenze: <u>383.565,60 €</u>
Obere Grenze: <u>951.604,50 €</u>

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Untere Grenze: <u>3486,96 €</u>	Untere Grenze: <u>383.565,60 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Obere Grenze: <u>8650,95 €</u>	Obere Grenze: <u>951.604,50 €</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Die Kosten von Dolutegravir bei der Behandlung von antiretroviral vorbehandelten und antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten unterscheiden sich nicht.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Untere Grenze: <u>383.565,60 €</u>
Obere Grenze: <u>951.604,50 €</u>

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis <12 Jahren	Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren	Untere Grenze: <u>2120,45 €</u> Obere Grenze: <u>4485,85 €</u>	Untere Grenze: <u>233.249,50 €</u> Obere Grenze: <u>493.443,50 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis <12 Jahren	Nevirapin (Viramune [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren	Untere Grenze: <u>3294,13 €</u> Obere Grenze: <u>6588,25 €</u>	Untere Grenze: <u>362.353,75 €</u> Obere Grenze: <u>724.707,50 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis <12 Jahren	Darunavir (Prezista [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren	Untere Grenze: <u>8020,28 €</u> Obere Grenze: <u>10478,27 €</u>	Untere Grenze: <u>882.231,12 €</u> Obere Grenze: <u>1.152.609,25 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis <12 Jahren	Atazanavir (Reyataz [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren	Untere Grenze: <u>5790,28 €</u> Obere Grenze: <u>8362,25 €</u>	Untere Grenze: <u>636.930,68 €</u> Obere Grenze: <u>919.847,65 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis <12 Jahren	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren	Untere Grenze: <u>4698,71 €</u> Obere Grenze: <u>9397,41 €</u>	Untere Grenze: <u>516.857,64 €</u> Obere Grenze: <u>1.033.715,28 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis <12 Jahren	Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren	Untere Grenze: <u>2120,45 €</u> Obere Grenze: <u>4485,85 €</u>	Untere Grenze: <u>233.249,50 €</u> Obere Grenze: <u>493.443,50 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis <12 Jahren	Nevirapin (Viramune [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren	Untere Grenze: <u>3294,13 €</u> Obere Grenze: <u>6588,25 €</u>	Untere Grenze: <u>362.353,75 €</u> Obere Grenze: <u>724.707,50 €</u>
	Infektionen mit HIV-1 bei	Darunavir (Prezista [®])	Antiretroviral vorbehandelte	Untere Grenze:	Untere Grenze:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	+ Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	<u>8020,28 €</u> Obere Grenze: <u>10478,27 €</u>	<u>882.231,12 €</u> Obere Grenze: <u>1.152.609,25 €</u>
Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Atazanavir (Reyataz [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Untere Grenze: <u>5790,28 €</u> Obere Grenze: <u>8362,25 €</u>	Untere Grenze: <u>636.930,68 €</u> Obere Grenze: <u>919.847,65 €</u>
Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Untere Grenze: <u>4698,71 €</u> Obere Grenze: <u>9397,41 €</u>	Untere Grenze: <u>516.857,64 €</u> Obere Grenze: <u>1.033.715,28 €</u>
Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Raltegravir (Isentress [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Untere Grenze: <u>2623,01 €</u> Obere Grenze: <u>7869,04 €</u>	Untere Grenze: <u>288.531,28 €</u> Obere Grenze: <u>865.593,85 €</u>
Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral vorbehandelten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Enfuvirtid (Fuzeon [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Untere Grenze: <u>7567,87 €</u> Obere Grenze: <u>25226,25 €</u>	Untere Grenze: <u>832.466,09 €</u> Obere Grenze: <u>2.774.886,95 €</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Da die Dosierung von Efavirenz, Nevirapin, Darunavir und Atazanavir, Lopinavir, Raltegravir und Enfuvirtid für Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren wie auch Dolutegravir körperrgewichtabhängig erfolgt, wurden für die Angaben zur Dosierung vereinfachend eine untere sowie eine obere Grenze gemäß Fachinformationen dargestellt und die Kosten für diese Grenzen berechnet.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Tivicay[®] (Dolutegravir) sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Dolutegravir soll gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen.

Die Dosierung bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht ab 15 kg erfolgt gewichtsabhängig und unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Für Kinder, 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 eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt oder bei gleichzeitiger Anwendung mit Dofetilid.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die in der Fachinformation angegeben werden, betreffen neben den allgemeinen, für die antiretroviralen Substanzen typischen Hinweise die Gebiete Überempfindlichkeitsreaktionen und Arzneimittelwechselwirkungen.

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.