

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Lamivudin (Dovato)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 03.07.2019

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.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

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	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten) (GEMINI-1 und GEMINI-2).....	17
Tabelle 1-9: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation) (ASPIRE)	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	34
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel Dolutegravir	8
Abbildung 2-2: Strukturformel Lamivudin	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2DR	<i>Two-Drug Regimen</i>
3TC	Lamivudin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	<i>Current Antiretroviral Therapy</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DTG	Dolutegravir
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i>
EI	Entry-Inhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren
NNRTI	Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitor
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RNA	Ribonukleinsäure
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
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:	Martina Bode
Position:	Market Access
Adresse:	ViiV Healthcare GmbH Prinzregentenplatz 9 81675 München
Telefon:	+49 157 85323606
Fax:	+49 89 360 44 9 8811
E-Mail:	martina.m.bode@viivhealthcare.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

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/Lamivudin
Handelsname:	Dovato*
ATC-Code:	J05AR25

* Dovato ist Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert

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 Dovato enthält als Festkombination die Wirkstoffe Dolutegravir und Lamivudin und ist angezeigt für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Dolutegravir (DTG) zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) oder üblicherweise (und hier im Folgenden) kurz als Integrase-Inhibitoren (INI) bezeichnet. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer-Schritt bei der Integration der retroviralen DNA (*deoxyribonucleic acid*) blockiert. Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

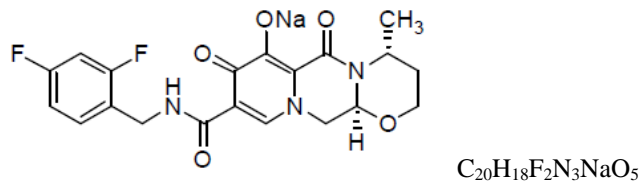


Abbildung 2-1: Strukturformel Dolutegravir

Lamivudin (3TC) ist ein nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Derivat des Nukleosids Cytidin. Es wird durch intrazelluläre Phosphorylierung in einen aktiven Metaboliten überführt, der mit der Reversen Transkriptase interagiert wodurch er im Ergebnis die Bildung weiterer viraler DNA durch daraus folgenden DNA-Kettenabbruch blockiert. Durch den Abbruch der Transkription wird keine vollständige virale DNA für die Integration in die Wirts-DNA gebildet und die dauerhafte Infektion der Wirtszelle unterbunden. Außerdem wirkt Lamivudin auch über die kompetitive Hemmung der Reversen Transkriptase.

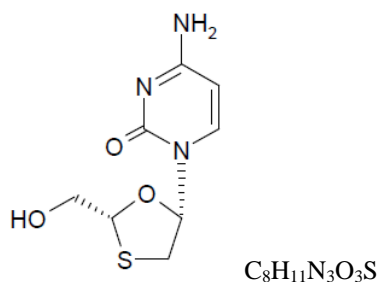


Abbildung 2-2: Strukturformel Lamivudin

Neben **Integrase-Inhibitoren (INI)** und **nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)** stehen zur antiretroviralen Therapie (ART) der HIV-Infektion auch Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur Verfügung: **Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**, **Protease-Inhibitoren (PI)** und **Entry-Inhibitoren (EI)**.

Die Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen greifen in verschiedene Phasen des Replikationszyklus des HI-Virus ein. In Deutschland stehen Vertreter aus allen Klassen zur Therapie zur Verfügung, jedoch stellen nicht alle präferierte Therapieoptionen dar. Der Einsatz einer ART sollte so frühzeitig wie möglich nach der Diagnosestellung einsetzen und lebenslang ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u. a. am bisherigen Verlauf der Infektion, an vorliegenden Resistenzen, der Lebenssituation, Begleitinfektionen und -morbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente. Ziel der ART ist es, durch die maximale Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, wodurch die Immunfunktion verbessert und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen reduziert werden, das Risiko zur Krankheitsprogression zu vermindern, die Lebensqualität zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbessern und das Überleben zu verlängern sowie das Transmissionsrisiko zu verringern. Generell werden in der aktuellen Fassung der deutsch-österreichischen Leitlinien für die Initialtherapie derzeit Kombinationen aus drei Wirkstoffen empfohlen und Regime aus zwei Wirkstoffen (*Two Drug Regimen*, 2DR) auf Grund der begrenzten Datenlage zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie im November 2017 noch nicht empfohlen.

Vorteile eines 2DR sind die potentielle Verminderung von substanzvermittelten Langzeittoxizitäten und die Reduktion von Wechselwirkungen mit anderen Begleitmedikamenten.

Denn obwohl in den letzten Jahren die Zahl an hochwirksamen und insgesamt gut verträglichen ART angestiegen ist, ist eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HIV-Viren noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-Infizierte. Die hohe Wirksamkeit moderner Therapien führte über die letzten 20 Jahren zu einer deutlich gestiegenen Lebenserwartung HIV-Infizierter. Gleichzeitig hat sich der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Zuge neuer Studien und Erkenntnisse chronologisch nach vorn verlagert, in dem alle wesentlichen und relevanten Leitlinien schon seit einigen Jahren den Beginn einer ART auch bei asymptomatischen Patienten – unabhängig von deren CD4 (*Cluster of Differentiation 4*)-Zellzahl – so zeitnah wie möglich nach der Diagnosestellung empfehlen.

Der sofortige Therapiebeginn und die lebenslange Therapie führen also dazu, dass die kumulierte Wirkstoffexposition bei HIV-infizierten Patienten über die Lebenszeit sehr hoch ist. Dies kann wiederum verstärkt zu Langzeittoxizitäten führen, die sich speziell auf Leber, Niere, Herz-Kreislauf und Knochen negativ auswirken können. Über die letzten Jahre konnte wiederholt gezeigt werden, dass Wirkstoffe einer ART bei langjähriger, kumulativer Anwendung zu substanzvermittelten Krankheitszuständen führen können. So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine kumulative Exposition des in den Leitlinien empfohlenen PI Darunavir ein unabhängiges Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung darstellt. Eine Analyse von über 10.000 Patienten ergab ein um 33% erhöhtes Risiko für chronische Nierenerkrankung (CKD, *chronic kidney disease*) für jedes zusätzliche Jahr Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF). Die EuroSIDA-Kohorte zeigte, dass nicht nur TDF, sondern auch die Einnahme der PIs Atazanavir und Lopinavir mit einem erhöhten Risiko für CKD assoziiert war. In HIV-Kohortenstudien wurde außerdem gezeigt, dass TDF – und kein anderer Bestandteil der ART – mit häufigeren Knochenbrüchen assoziiert ist. Diese Beispiele zeigen, dass potenziell alle Komponenten einer ART, die in der Regel aus drei aktiven Substanzen besteht, zu spezifischen Langzeittoxizitäten führen können und sich daraus unmittelbar ergibt, dass die Therapie mit so wenigen Wirkstoffkomponenten wie möglich erfolgen sollte.

Darüber hinaus kann durch eine substanzsparende ART mit einem 2DR das Interaktionspotential mit Begleitmedikamenten reduziert werden. Wechselwirkungen können im ungünstigsten Fall eine ART unwirksam machen und zu Therapieversagen mit Resistenzentwicklung führen. Polypharmazie ist unter HIV-Patienten weit verbreitet, was zum einen auf die altersbedingten behandlungsbedürftigen Komorbiditäten zurückzuführen ist, andererseits auf die HIV-Infektion selbst, die trotz moderner ART zu einem Zustand

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

chronischer Inflammation führt, der über die Dekaden einer HIV-Infektion erhalten bleibt und ein unabhängiges Risiko für chronische Komorbiditäten, die behandlungsbedürftig sein können, ist.

Eine Therapie mit einem 2DR stellt in diesem Zusammenhang einen deutlichen Schritt in die erforderliche Richtung dar, wie sich aus den vorherigen Ausführungen ergibt. Solche Vereinfachungen mit dem Schwerpunkt auf Einsparung von antiviralen Wirkstoffen, bei gleichzeitiger wirksamer Unterdrückung der viralen HIV-RNA, werden daher auch seit Jahren von der wissenschaftlichen HIV-Community untersucht. Im Zeitraum 2000-2014 wurden insgesamt 29 prospektive, randomisierte Studien mit 2DR durchgeführt, 16 davon in nicht vorbehandelten Patienten und 13 in stabil supprimierten vorbehandelten Patienten. ViiV Healthcare hat den medizinischen Bedarf erkannt und führte 2DR-Zulassungsstudien mit Dolutegravir durch.

Der INI Dolutegravir hat sich auf Grund des klinischen Profils als besonders geeigneter Kandidat für ein 2DR erwiesen. Es konnte sowohl eine überlegene Wirksamkeit in fünf Phase III/IIIB Studien bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie gezeigt werden als auch eine hohe Resistenzbarriere. Unter DTG in Kombination mit zwei NRTI sind in fünf Phase II/III/IIIB Studien bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten keine INI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen aufgetreten. Darüber hinaus zeigten sich wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde Dolutegravir der bisher umfangreichste Zusatznutzen einer antiretroviralen Substanz zur Behandlung von HIV zugesprochen, zum einen für Tivicay (Dolutegravir) im Rahmen einer Kombinationstherapie üblicher Weise mit zwei NRTI und zum anderen als Festkombination Triumeq (Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir).

Der NRTI Lamivudin eignet sich aus mehreren Gründen als Partner im Behandlungskonzept 2DR: Lamivudin wird weder über das Enzym CYP450 metabolisiert, noch hemmt oder induziert dieses Enzymsystem, insofern liegen wenige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten vor. Lamivudin wurde bereits vor 24 Jahren als antiretroviraler Wirkstoff zugelassen und wird auch heute noch von allen relevanten HIV-Leitlinien empfohlen. Zudem gilt es als sehr gut verträglich und es sind keine relevanten Langzeittoxizitäten bekannt. Außerdem haben Studien zu 2DR-Kombinationen mit Lamivudin als Partner ausschließlich überzeugende Ergebnisse geliefert.

Als erste Festkombination im Rahmen des neuen Behandlungskonzepts 2DR, wurde das aus den Wirkstoffen Dolutegravir und Rilpivirin bestehende Juluca bereits 2018 in Europa für vorbehandelte erwachsene Patienten zugelassen und ist vom G-BA bezüglich des Zusatznutzens bewertet worden. Juluca wird in den europäischen sowie den deutsch-österreichischen Leitlinien als substanzsparende Therapieoption für die stabil supprimierten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten aufgeführt. Für Juluca liegen bereits 3-Jahres-Daten vor, die die anhaltende Virussuppression und gute Verträglichkeit belegen.

Die zweite Festkombination aus zwei Wirkstoffen von ViiV Healthcare, das in diesem Dossier beschriebene Dovato (DTG/3TC), das sowohl für vorbehandelte als auch für nicht vorbehandelte Patienten zugelassen ist, erfüllt den beschriebenen medizinischen Bedarf und wird als DTG + 3TC aktuell bereits in den europäischen Leitlinien für die Initialtherapie in spezifischen Therapiesituationen erwähnt. Zum Zeitpunkt der Verabschiedung der deutsch-österreichischen Leitlinien im November 2017 waren die Phase III GEMINI Studien jedoch noch nicht veröffentlicht, sodass vorliegende Pilotstudien zu DTG + 3TC Erwähnung finden aber bisher keine Empfehlung vorliegt. Die GEMINI 1- und 2-Studien mit über 1.400 randomisierten Patienten konnten zeigen, dass das 2DR DTG + 3TC einem Leitlinienempfohlenen 3DR zu Woche 48 nicht-unterlegen war, mit einer hohen Ansprechrate von >90%. Die Potenz des 2DR-Regimes zeigte sich auch in der Subgruppe der Patienten mit hoher Ausgangsviruslast von >100.000 Kopien/ml, das Ansprechen war mit >90% unverändert hoch und vergleichbar mit dem im 3DR-Arm. Darüber hinaus kam es in keinem der beiden Arme zu einer Resistenzentwicklung, was die hohe Resistenzbarriere von DTG + 3TC belegt.

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
Dovato ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	01.07.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
		Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
		Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten.
	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mit der Beratungsanforderung vom 19.11.2018 hat die ViiV Healthcare GmbH (im Folgenden: ViiV) ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT beantragt. Im Beratungsgespräch vom 31.01.2019 (Beratungsanforderung 2018-B-251) wurde vom G-BA die zVT für die Festkombination Dolutegravir/Lamivudin entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt. ViiV folgt der vom G-BA bestimmten zVT.

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)

Nicht vorbehandelte Patienten:

Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (nicht vorherbehandelte erwachsene Patienten) (GEMINI-1 und GEMINI-2)

Endpunkt	Effektschätzer der Meta-Analyse (Modell mit festen Effekten) RR oder Hedges' g [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 0,99 [0,96; 1,01], p=0,342	Zusatznutzen nicht belegt
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 1,50 [0,74; 3,02], p=0,259	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	Hedges' g: 0,04 [-0,07; 0,14], p=0,504	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 48 Utility Score	Hedges' g: -0,01 [-0,12; 0,09], p=0,831	Zusatznutzen nicht belegt
VAS ^a	GEMINI-1 Hedges' g: 0,16 [0,02; 0,31], p=0,031 GEMINI-2 Hedges' g: -0,07 [-0,22; 0,07], p=0,323	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	wegen sehr weniger Ereignisse keine Meta-Analyse durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	Viruslast ≤ 100.000 RR: 0,94 [0,89; 0,99], p=0,026 Viruslast > 100.000 RR: 0,97 [0,91; 1,03], p=0,365 RR: 0,84 [0,74; 0,96], p=0,008	Hinweis auf geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Beleg für geringen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	RR: 0,84 [0,58; 1,22], p=0,361	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	RR: 0,88 [0,60; 1,27], p=0,486	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 0,94 [0,47; 1,89], p=0,863	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48	RR: 0,84 [0,72; 0,98], p=0,029	Beleg für geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen des Nervensystems bis Woche 48		RR: 0,82 [0,65; 1,04], p=0,099	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Psychiatrische Erkrankungen bis Woche 48		RR: 0,91 [0,70; 1,18], p=0,472	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bis Woche 48		RR: 0,93 [0,72; 1,21], p=0,594	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bis Woche 48		RR: 0,94 [0,72; 1,23], p=0,792	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48	CD4+ Zahl ≤ 200 CD4+ Zahl > 200	RR: 1,61 [1,06; 2,45], p=0,027 RR: 0,60 [0,25; 1,44], p=0,254 RR: 2,14 [1,31; 3,51], p=0,003	- Zusatznutzen nicht belegt Beleg für geringeren Nutzen
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Erkrankungen der Nieren und Harnwege bis Woche 48		RR: 1,003 [0,58; 1,74], p=0,993	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48		RR: 0,70 [0,45; 1,10], p=0,123	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48		RR: 1,96 [0,50; 7,72], p=0,338	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von BSAP gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,71 [-0,82; -0,60], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von P1NP gegenüber Baseline zu Woche 48	weiblich männlich CD4+ Zahl ≤ 200 CD4+ Zahl > 200 Viruslast ≤ 100.000 Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,81 [-0,93; -0,70], p<0,001 Hedges' g: -0,33 [-0,62; -0,04], p=0,024 Hedges' g: -0,74 [-0,83; -0,62], p<0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,64; 0,13], p=0,194 Hedges' g: -0,77 [-0,89; -0,66], p<0,001 Hedges' g: -0,73 [-0,86; -0,61], p<0,001 Hedges' g: -0,35 [-0,59; -0,11], p=0,004	Zusatznutzen nicht belegt ^c
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von CTx gegenüber Baseline zu Woche 48	weiblich männlich weiß nicht-weiß	Hedges' g: -0,70 [-0,82; -0,59], p<0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,53; 0,04], p=0,090 Hedges' g: -0,66 [-0,78; -0,54], p<0,001 Hedges' g: -0,65 [-0,78; -0,52], p<0,001 Hedges' g: -0,30 [-0,50; -0,11], p=0,002	Zusatznutzen nicht belegt ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,11 [-0,40; 0,18], p=0,444	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,69 [-0,81; -0,58], p<0,001	
Knochenspezifischer Biomarker: Veränderung von Osteocalcin gegenüber Baseline zu Woche 48		Hedges' g: -0,88 [-0,99; -0,77], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^c
	weiß	Hedges' g: -0,75 [-0,89; -0,62], p<0,001	
	nicht-weiß	Hedges' g: -0,45 [-0,65; -0,26], p<0,001	
	CD4+ Zahl ≤ 200	Hedges' g: -0,31 [-0,69; 0,08], p=0,119	
	CD4+ Zahl > 200	Hedges' g: -0,83 [-0,94; -0,71], p<0,001	
	Viruslast ≤ 100.000	Hedges' g: -0,80 [-0,92; -0,67], p<0,001	
	Viruslast > 100.000	Hedges' g: -0,38 [-0,26; -0,14], p=0,002	
Veränderung von Vitamin D gegenüber Baseline zu Woche 48 ^a	GEMINI-1	Hedges' g: -0,35 [-0,51; -0,20], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt
	GEMINI-2	Hedges' g: -0,004 [-0,16; 0,15], p=0,959	Zusatznutzen nicht belegt
^a Darstellung der Ergebnisse der Studien GEMINI-1 und GEMINI-2, da in der Meta-Analyse hohe Heterogenität vorlag ^b Obwohl der Endpunkt statistisch signifikant ist und im Hedges' g auch klinische Relevanz anzeigt, wird auf der Basis dieses Biomarkers kein Zusatznutzen abgeleitet (Begründung siehe Text nach der Tabelle). ^c Die Interpretation erfolgt hier ausnahmsweise auf dem Niveau der Gesamtpopulation trotz des Vorliegens von Belegen auf Effektmodifikationen – Begründung siehe Text zum Endpunkt nach der Tabelle			

Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten:

Evidenz für vorbehandelte Jugendliche (ohne und mit Umstellungsindikation) konnte nicht identifiziert werden.

Vorbehandelte Patienten:

Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation:

Tabelle 1-9: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens aus RCT auf Endpunktebene (vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation) (ASPIRE)

	Effektschätzer DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	RR [95% KI] p-Wert	
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,02 [0,89; 1,18], p=0,752	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	p=0,830 ^a	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	keine Ereignisse aufgetreten	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	1,46 [0,61; 3,49], p=0,394	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	0,51 [0,05; 5,44], p=0,578	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	3,07 [0,13; 73,31], p=0,489	Zusatznutzen nicht belegt
^a Hierzu liegt ausschließlich der p-Wert für den nichtparametrischen Vergleich der beiden Therapiearme vor		

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation:

Evidenz für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation konnte nicht identifiziert werden.

Vorbehandelte jugendliche Patienten (ohne und mit Umstellungsindikation):

Evidenz für vorbehandelte Jugendliche (ohne und mit Umstellungsindikation) konnte nicht identifiziert werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet			Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren	ja	
		jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren	ja	
	Vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	nein
			Patienten mit Umstellungsindikation	nein
		jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	nein
			Patienten mit Umstellungsindikation	nein

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)

Nicht vorbehandelte Patienten:

Es folgt die Begründung der Einschätzung für diese Patiententeilpopulation für alle Endpunkte, zu denen Aspekte zum Zusatznutzen vorliegen.

Morbidität:

Ergebnisse zur Morbidität werden anhand des Endpunktes „Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in beiden GEMINI-Zulassungsstudien das primäre Studienziel darin, die Nicht-Unterlegenheit von DTG + 3TC zu belegen; eine Überlegenheit des zu bewertenden Arzneimittels DTG + 3TC im Vergleich zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC war für diesen Endpunkt nicht zu erwarten. Es konnte damit gezeigt werden, dass die erwachsenen virämischen Patienten im Verlauf der 48 Wochen Behandlungsdauer eine sehr gute Kontrolle ihrer Viruslast (90 bis 94 %) erreichten und diese beibehielten. Diese Rate des virologischen Erfolgs war sehr gut zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Dieses Ergebnis erwies sich auch als robust hinsichtlich zweier Sensitivitätsanalysen.

Auch der alternative Endpunkt, das tatsächliche „virologische Versagen zu Woche 48“ (Patienten mit dem bestätigten Vorliegen einer Viruslast von > 50 Kopien/ml), stützt die therapeutische Gleichwertigkeit des zu bewertenden Arzneimittels zur Vergleichstherapie hinsichtlich des primären Morbiditätsendpunktes vollkommen, in dem sich auch diesbezüglich eine sehr gute Vergleichbarkeit zeigte.

Zusätzlich zeigt auch der Immunstatus der Patienten (Veränderung der CD4+-Zellzahl nach 48 Wochen im Vergleich zu Baseline), dass die Behandlung von DTG + 3TC sich als absolut vergleichbar zur Dreifachtherapie mit DTG + TDF/FTC erwies. In beiden Behandlungsgruppen erhöhte sich die CD4+-Zellzahl über 48 Wochen um ca. 220 Zellen/mm³. Dies entspricht einer deutlichen Verbesserung des Immunstatus der Patienten durch die Supprimierung der Viruslast. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind – bei geringen Vorteilen für DTG + 3TC – statistisch nicht signifikant.

Ein Zusatznutzen für DTG + 3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC wurde hinsichtlich der diskutierten Morbiditäts-Endpunkte nicht belegt. Jedoch konnte gezeigt werden, dass bei virologisch nicht kontrollierten, nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten die Therapie aus zwei Wirkstoffen (das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC) nach 48 Wochen Behandlung zur Dreifach-Vergleichstherapie eine vergleichbare (nicht-unterlegene) Wirksamkeit aufweist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte „EQ-5D“ in beiden GEMINI-Zulassungsstudien erhoben und die Ergebnisse jeweils zu Woche 48 dargestellt.

Der EQ-5D wurde hinsichtlich des *Utility Scores* und der visuellen Analogskala (VAS) separat dargestellt. Hier soll hinsichtlich des Zusatznutzens nur auf die VAS eingegangen werden.

Es ergaben sich je Studie eher geringe Änderungen über den Studienverlauf bis Woche 48. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC zeigen sich nur in der Studie GEMINI-1. Die Betrachtung auf Studienebene ist erforderlich, da die Meta-Analyse wegen zu hoher Heterogenität nicht interpretierbar ist. Wegen des geringen Ausmaßes der Verbesserung der Lebensqualität und des Auftretens nur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in einer der beiden Studien wird der Zusatznutzen aus den Ergebnissen des EQ-5D (VAS) als nicht belegt eingeschätzt.

Mortalität:

Es traten in beiden GEMINI-Studien nur insgesamt zwei Todesfälle auf, beide unter DTG + 3TC in der Studie GEMINI-2. Beide Todesfälle (Burkitts Lymphom und Herzstillstand) wurden als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Es handelt sich um sehr seltene Ereignisse. Da in der Studie GEMINI-1 gar keine Todesfälle auftraten, wird keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt. Ein Zusatznutzen für DTG + 3TC wurde hinsichtlich der Mortalität nicht belegt.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Der meta-analytische Effektschätzer zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse bis Woche 48“ ergibt eine statistisch signifikant geringere Rate von Patienten mit einem unerwünschten Ereignis unter DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC über 48 Wochen Behandlungsdauer. Es tritt dabei eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe „Viruslast bei Baseline“ auf. In deren Ergebnis ist für beide Subgruppen (≤ 100.000 versus > 100.000 Kopien/ml) eine geringere Rate unerwünschter Ereignisse unter dem zu bewertenden Arzneimittel DTG + 3TC zu beobachten. Dieses reduzierte Risiko ist in der Subgruppe der Patienten mit der höheren Viruslast bei Baseline stärker ausgeprägt und auch statistisch signifikant. Wegen der gegebenen Gleichgerichtetheit der Reduktion der Rate unerwünschter Ereignisse in beiden Subgruppen ($RR < 1$) kann dieser Effekt zugunsten von DTG + 3TC angesichts der vorliegenden statistischen Signifikanz für das Gesamtkollektiv hier zusammenfassend auch auf dem Niveau der Gesamtpopulation interpretiert werden.

Dieser Effekt der Vermeidung unerwünschter Ereignisse entspricht in der Gesamtschau einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung durch die Vermeidung von Symptomen/Folgekomplikationen und rechtfertigt damit einen geringen Zusatznutzen. Aufgrund der Evidenzbasis einer Meta-Analyse zweier hochwertiger RCT wäre dies von der Aussagesicherheit her als Beleg einzustufen, wird aber für die Gesamtpopulation wegen der hinsichtlich der Effektmodifikation verbleibenden Unsicherheit als Hinweis eingestuft.

Für die Kategorie unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bis Woche 48“ ergaben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikant geringere Ereignisraten unter DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC. Belege für Effektmodifikation liegen nicht vor. Dieser Effekt der Vermeidung unerwünschter Ereignisse des Gastrointestinaltrakts entspricht einer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung durch die Vermeidung von Symptomen/Folgekomplikationen und rechtfertigt damit einen geringen Zusatznutzen. Aufgrund der Evidenzbasis einer Meta-Analyse zweier hochwertiger RCT ist dies als Beleg einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bis Woche 48“ ergaben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikant höhere Ereignisraten unter DTG + 3TC im Vergleich zur Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war insgesamt < 10 % und ca. 90 % der Ereignisse unter DTG + 3TC waren vom Schweregrad 1 oder 2, mit der Majorität vom Schweregrad 1. Es tritt dabei eine Effektmodifikation bezüglich der Subgruppe „CD4+-Zellzahl bei Baseline“ auf, in deren Ergebnis sich eine statistisch signifikant höhere Ereignisrate unter DTG + 3TC nur in der Subgruppe mit > 200 Zellzahl / μ l ergibt. Es ergibt sich damit ein Beleg für einen geringeren Nutzen unter DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen der Kategorie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ für Patienten mit CD4+ Zahl > 200 / μ l.

Es soll hier zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass es darüber hinaus hinsichtlich der „Drug Related Adverse Events“ (DRAE), d.h. der unerwünschten Ereignisse, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, deutliche positive Effekte dahingehend gibt, dass es in beiden Studien weniger Patienten mit DRAE unter DTG + 3TC als unter der Vergleichstherapie gab (5 bzw. 6 Prozentpunkte geringere Ereignisraten). Dies ist vor allem bei der doppelblinden Durchführung der GEMINI-Studien ein wichtiger zusätzlicher Hinweis auf die bessere Verträglichkeit von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Da der Endpunkt in bisherigen Verfahren vom G-BA nicht als separat einen Zusatznutzen begründend eingeschätzt wurde, wurde auf die ausführliche Darstellung in Modul 4 verzichtet.

Zu allen weiteren dargestellten Endpunkten der Sicherheit/Verträglichkeit (wie insbesondere schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den weiteren dargestellten unerwünschten Ereigniskategorien von besonderem Interesse) gab es keine weiteren Aspekte, die auf eine unterschiedliche Sicherheit/Verträglichkeit zwischen DTG + 3TC und der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + TDF/FTC hinweisen würden. Auch die (geringe) Häufigkeit des Auftretens neuer AIDS-definierender Ereignisse (CDC Klasse 3) und/oder von Todesfällen belegen, dass sich die beiden Behandlungsgruppen auch in diesen klinischen Endpunkten der Sicherheit und Verträglichkeit nicht unterscheiden.

Bezüglich der dargestellten vier Biomarker des Knochenumsatzes (knochenspezifische alkalische Phosphatase, P1NP, CTx und Osteocalcin) zeigten sich durchgehend meta-analytisch statistisch signifikante relative Verbesserungen unter DTG + 3TC. Diese Verbesserungen manifestieren sich dahingehend, dass die Biomarker unter DTG + 3TC im Wesentlichen einen Erhalt der mittleren Werte bei Baseline zeigen, während es unter DTG + TDF/FTC zu einer Verschlechterung über 48 Wochen Behandlungsdauer kommt. Anhand Hedges' g beurteilt zeigen sich die Effekte auch als klinisch relevante Effekte. Jedoch sind hierzu zwei Aspekte zu diskutieren. Zum einen kann die direkte Patientenrelevanz dieser Effekte hinsichtlich dieser Biomarker derzeit noch schwer beurteilt werden, da für diese Parameter keine Schwellenwerte minimaler klinisch relevanter Veränderungen bekannt sind. Gleichzeitig wurde die für eine konsistentere Einschätzung wichtige Knochenmineraldichte,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

welche bezüglich der prädiktiven Aussagekraft für Knochenfrakturen der besser belegte Endpunkt ist, in den Studien nicht gemessen; und es sind auch über 48 Wochen keine Effekte hinsichtlich der direkt relevanten Knochenbrüche zu beobachten gewesen. Zum anderen traten pro Endpunkt (außer bei der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase) jeweils drei Belege für Effektmodifikation auf. Diese deuten aber insgesamt überwiegend auf gleichgerichtete Effekte hin. Der einzige Subgruppenfaktor, der dreimal auftritt und bei dem dies nicht der Fall zu sein scheint, ist der Faktor „CD4+-Zellzahl bei Baseline“, bei dem jeweils in dem sehr gering besetzten Stratum der Patienten mit einer CD4+-Zellzahl von ≤ 200 Zellen/mm³ der Effekt minimal geringer ausgeprägt war und keine statistische Signifikanz erreicht wurde, obwohl ebenfalls positive Trends vorliegen. Insofern wird hier ein Effekt der sehr kleinen Fallzahl primär für diese Effektmodifikation verantwortlich gesehen und nicht eine medizinisch kausal interpretierbare Effektmodifikation mit möglichen Konsequenzen für den Versorgungsalltag.

Obwohl diese positiven Effekte – vor allem in ihrer Konsistenz über diese vier Biomarker hinweg - einen sehr deutlichen Hinweis auf einen positiven Behandlungseffekt unter DTG + 3TC geben (im Sinne der Verhinderung einer zeitlich fortschreitenden Verschlechterung wie unter der Vergleichstherapie), soll dieser in der Gesamtschau nicht als separater Zusatznutzenbeleg herangezogen werden.

Die Vitamin D-Spiegel, die ebenfalls dargestellt wurden, ergaben ein heterogenes Ergebnisbild, so dass diese nur auf Studienebene und nicht meta-analytisch ausgewertet werden konnten. Es traten insgesamt sehr geringe Änderungen auf, die in der Studie GEMINI-1 eine statistisch signifikante Verringerung der Vitamin D-Spiegel im Vergleich zu Baseline unter DTG + 3TC ergaben. Jedoch sind diese nur in einer der beiden Studien aufgetretenen Reduktionen der Vitamin D-Spiegel bei hoher Heterogenität in der Meta-Analyse von geringem, klinisch irrelevantem Ausmaß (die obere 95%-Konfidenzintervallgrenze für Hedges' g ist nicht kleiner als -0,2). Angesichts der bekannten hohen circadianen, inter- und intraindividuellen Schwankungen der Vitamin D-Spiegel wird dieses Ergebnis nicht als ein geringerer Nutzen für das zu bewertende Arzneimittel interpretiert.

Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten

Evidenz für nicht vorbehandelte Jugendliche konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine direkt auf vergleichender Evidenz aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist. Jedoch kann mit hoher Plausibilität davon ausgegangen werden, dass bei nicht vorbehandelten Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr (und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) keine relevant unterschiedlichen Behandlungseffekte von DTG + 3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC zu den bei Erwachsenen dargestellten Behandlungseffekten hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit zu erwarten sind.

Dies ist dadurch begründet, dass der generelle Krankheitsverlauf der HIV-1 Infektion sowie die virologischen und immunologischen Prinzipien des Einsatzes antiretroviraler

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Medikamente bei Jugendlichen und Erwachsenen als sehr ähnlich anzusehen sind. Aus den historischen Pharmakokinetik-Studien der Einzelsubstanzen DTG und 3TC ergibt sich anhand sowohl beobachteter als auch modellierter PK-Parameter, dass die Expositionen von DTG und 3TC ausreichend vergleichbar sind, um die Extrapolation der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Erwachsenen auf Jugendliche mit ausreichender Verlässlichkeit vornehmen zu können. Es sei zusätzlich darauf hingewiesen, dass für die Dosierungen der Einzelsubstanzen, die in der hier zu bewertenden Kombinationstablette enthalten sind (50 mg DTG und 300 mg 3TC), bereits individuell die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg (für DTG) bzw. für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (für 3TC) besitzen.

Diese Evidenz und Argumente haben auch die EMA dazu bewogen, den Extrapolations-Ansatz von Erwachsenen auf Jugendliche für die Indikationsstellung von DTG/3TC anzuerkennen.

Daher wird für diese Teilpopulation der nicht vorbehandelten jugendlichen Patienten davon ausgegangen, dass der Zusatznutzen von den nicht vorbehandelten Erwachsenen übertragen werden kann. Wegen des Fehlens direkt vergleichender Evidenz wird die Aussagesicherheit im Vergleich zu Erwachsenen herabgesetzt und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für DTG + 3TC eingeschätzt.

Vorbehandelte Patienten:

Hinsichtlich aller darstellbarer Endpunkte der Morbidität (virologischer Erfolg und Veränderung der CD4+-Zellzahl) sowie der Mortalität und der Sicherheit/Verträglichkeit liegen im Ergebnis der ASPIRE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Damit ist für vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation ein Zusatznutzen nicht belegt.

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation

Evidenz für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Vorbehandelte jugendliche Patienten (ohne und mit Umstellungsindikation)

Evidenz für vorbehandelte Jugendliche (ohne und mit Umstellungsindikation) konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassung:

Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

In dieser Teilpopulation ergibt sich zusammenfassend auf der Grundlage einer vollkommen vergleichbaren Wirksamkeit, einem geringen Zusatznutzen bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen bei Fehlen eines Zusatznutzens hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC.

Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten

In dieser Teilpopulation ergibt sich zusammenfassend auf der Grundlage der Übertragbarkeit des belegten Zusatznutzen für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für das zu bewertende Arzneimittel DTG + 3TC.

Vorbehandelte jugendliche und erwachsene Patienten

Für alle hier relevanten vier Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten (**Erwachsene und Jugendliche jeweils ohne und mit Umstellungsindikation**) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Evidenz aus einer RCT lag lediglich für die Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation vor, die jedoch nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens begründet. Für alle anderen Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten liegt keine Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens vor, so dass in der Gesamtschau für alle vorbehandelten Patienten in der Indikation für DTG + 3TC **ein Zusatznutzen nicht belegt** 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 Zulassung von Dovato umfasst die Zielpopulation erwachsene sowie jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen INI oder Lamivudin aufweisen. Dovato ist damit für nicht vorbehandelte als auch für bereits vorbehandelte Patienten zugelassen. Bedingt durch die zVT entsprechend der Festlegung des G-BA, die außer dem Behandlungsstatus auch das Alter und bei vorbehandelten Patienten den Grund für die Therapieumstellung berücksichtigt, sind innerhalb des Anwendungsgebietes A insgesamt sechs Teilpopulationen von Patienten getrennt voneinander zu betrachten:

- **Nicht vorbehandelte Patienten**
 - Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten (ab 18 Jahren)
 - Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten (im Alter von 12 bis <18 Jahren)

- **Vorbehandelte Patienten**
 - Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation
 - Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation
 - Vorbehandelte jugendliche Patienten ohne Umstellungsindikation
 - Vorbehandelte jugendliche Patienten mit Umstellungsindikation

Bei der Unterteilung des Anwendungsgebietes von Dovato in die sechs aufgeführten Teilpopulationen, die der G-BA im Rahmen der Festlegung der zVT vorgenommen hat, werden als medizinisch notwendige Umstellungsindikationen nur Therapieversagen, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten genannt.

Es ist jedoch hervorzuheben, dass sowohl in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien als auch den Leitlinien der *European AIDS Clinical Society* (EACS) anerkannt wird, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen bzw. Komplikationen eine Therapieumstellung begründen, sondern auch zukünftige, antizipierte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, diese zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können.

So werden in der deutsch-österreichischen Leitlinie mit Therapieversagen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapie und potentiellen Arzneimittelinteraktionen mehrere Gründe für eine Änderung der Therapie genannt, die ebenfalls nicht in ihrer Gesamtheit bereits vorliegen müssen, sondern den zukünftigen Therapieverlauf antizipierend berücksichtigen.

Auch in der EACS-Leitlinie werden zusätzlich fünf Umstellungsindikationen genannt, die sich in Übereinstimmung mit dem Hintergrund des wirkstoffsparenden Therapiekonzepts bei lebenslanger Therapie auf Risiken bzw. mögliche zukünftige Ereignisse beziehen: Vermeidung von Langzeittoxizitäten, Vermeidung von schwerwiegenden Arzneimittelwechselwirkungen, geplante Schwangerschaft, zunehmendes Alter und Komorbidität sowie Vereinfachung der Therapie.

Die Praxisrelevanz der Unterteilung der Patienten in der vorliegenden Indikation nach der engen Auslegung der Umstellungsindikation des G-BA, ist angesichts der grundsätzlichen Änderung der Therapiestrategie, die insbesondere durch die Therapie mit Dovato im Rahmen von 2DR beschrieben wird, unter oben genannten Gesichtspunkten zu hinterfragen. Der vorausschauenden Umstellung und Optimierung der ART auf ein 2DR kommt im Patientenkollektiv der vorliegenden Indikation eine medizinisch-therapeutische Bedeutung zu, ebenso wie der unmittelbaren Reaktion auf bereits eingetretene Ereignisse. Aus diesen Gründen bilden auch Studien, bei denen stabil laufende Patienten auf DTG + 3TC umgestellt werden die Versorgungsrealität ab.

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 unterschiedlichen verfügbaren ART-Regime zeigen eine hohe Wirksamkeit, aber es bleibt die Sorge über akute Toxizitäten oder Langzeittoxizitäten und Wechselwirkungspotential, weshalb in den letzten Jahren die Untersuchung von substanzsparenden Therapieoptionen regelhaft erfolgte.

ViiV Healthcare hat den medizinischen Bedarf aufgegriffen und 2DR Zulassungsstudien mit DTG aufgesetzt.

Mit dem hier zu bewertenden 2DR Dovato (DTG/3TC) steht damit neben dem 2018 zugelassenen Juluca (DTG/RPV) die zweite 2DR Festkombination zur Verfügung. Dovato hat bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit nur zwei Substanzen eine vergleichbare (nicht-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unterlegene) antiretrovirale Wirksamkeit wie Regimes aus drei Komponenten erzielt. Dies wurde an zwei unabhängigen großen RCT nachgewiesen (GEMINI-1 und GEMINI-2), deren Ergebnisse im Modul 4 dargestellt sind. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von DTG+3TC bei vorbehandelten supprimierten Patienten wird derzeit im Rahmen der TANGO Studie untersucht. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers standen keine Ergebnisse zu Woche 48 zur Verfügung.

Der therapeutische Bedarf, den Dovato adressiert, wird ebenfalls durch die ermittelten Patientenpräferenzen bestätigt. So ergab eine Studie zur Ermittlung von Patientenpräferenzen mithilfe der *Discrete-Choice*-Methode, dass Therapieoptionen, die zu einer raschen Absenkung der Viruslast sowie einem schnellen Anstieg der CD4-Zellzahlen führen, von Patienten signifikant präferiert werden. Des Weiteren spielen geringere Nebenwirkungen, eine einfache Therapie, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von Langzeittoxizitäten eine entscheidende Rolle für Patienten. So gaben auch im *Positive Perspectives Survey* 70 % der daran beteiligten 140 Patienten mit einer HIV-Infektion aus Deutschland an, hinsichtlich möglicher Langzeittoxizitäten ihrer bestehenden ART besorgt zu sein. Bezüglich der Wichtigkeit von möglichen (zukünftigen) Verbesserungen der HIV-Medikation wurde von diesen Patienten der Aspekt „Reduktion der Langzeiteffekte der HIV-Medikamente auf meinen Körper“ mit einem Gewicht von 23,2 % als am bedeutendsten von insgesamt acht Faktoren eingestuft.

Primärziel einer ART ist die maximale virologische Suppression. Sie erfolgt lebenslang und im Idealfall ohne Unterbrechung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich die HIV-Infektion von einer tödlichen Krankheit zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt hat. Ungeachtet dessen bleibt die individuelle Wahl und Anpassung der ART eine Herausforderung, nicht nur im Hinblick auf die virologische und die dadurch vermittelte immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen. Die substanzsparende Therapie mit Dovato deckt einen medizinischen Bedarf insofern, als dass potentielle Langzeittoxizitäten reduziert und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln verringert werden können.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Nicht vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren	2.196	
		jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren	9	
	Vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	22.796 - 24.756
			Patienten mit Umstellungsindikation	15.564 – 16.737
		jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	92 - 100
			Patienten mit Umstellungsindikation	63 - 67

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. 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
A	Nicht vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren		s. Kurzbezeichnung	Beleg für geringen Zusatznutzen	2.196
		jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren		s. Kurzbezeichnung	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen	9
	Vorbehandelte Patienten	erwachsene Patienten ab 18 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	s. Kurzbezeichnung	Zusatznutzen nicht belegt	22.796 - 24.756
			Patienten mit Umstellungsindikation	s. Kurzbezeichnung	Zusatznutzen nicht belegt	15.564 – 16.737
		jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren	Patienten ohne Umstellungsindikation	s. Kurzbezeichnung	Zusatznutzen nicht belegt	92 - 100
			Patienten mit Umstellungsindikation	s. Kurzbezeichnung	Zusatznutzen nicht belegt	63 - 67

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Teilpopulation der nicht vorbehandelten Erwachsenen	9.637,39 €	21.163.708,44 €
	Teilpopulation der nicht vorbehandelten Jugendlichen		86.736,51 €
	Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation		219.693.942,44 € - 238.583.226,84 €
	Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen mit Umstellungsindikation		149.996.337,96 € - 161.300.996,43 €
	Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen ohne Umstellungsindikation		886.639,88 € - 963.739,00 €
	Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen mit Umstellungsindikation		607.155,57 € - 645.705,13 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

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
392.434.520,80 € - 422.744.112,35 €

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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen	Teilpopulation der nicht vorbehandelten Erwachsenen	9.637,39 €	21.163.708,44 €
		Teilpopulation der nicht vorbehandelten Jugendlichen		86.736,51 €
		Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation		219.693.942,44 € - 238.583.226,84 €
		Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen mit Umstellungsindikation		149.996.337,96 € - 161.300.996,43 €
		Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen ohne Umstellungsindikation		886.639,88 € - 963.739,00 €
		Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen mit Umstellungsindikation		607.155,57 € - 645.705,13 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
392.434.520,80 € - 422.744.112,35 €

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	Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen	Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	10.508,55 €	94.576,95 €	
		Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		10.058,31 €	90.524,79 €	
		Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		14.628,02 €	131.652,18 €	
		Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		14.177,78 €	127.600,02 €	
		Rilpivirin + Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	5.083,23 €	11.162.773,08 €	
		Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		10.508,55 €	23.076.775,80 €	
		Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		10.058,31 €	22.088.048,76 €	
		Dolutegravir + Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin		9.202,70 €	20.209.129,20 €	
		Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		14.628,02 €	32.123.131,92 €	
		Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		14.177,78 €	31.134.404,88 €	
		Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung		Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren, einem Körpergewicht von mindestens 40 kg und ohne Umstellungsindikation	8.575,59 € - 18.294,98 €	788.954,28 € - 1.829.498 €
		Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion und ohne Umstellungsindikation		3.150,27 € - 18.294,98 €	71.813.554,92 € - 452.910.524,88 €	
		Vorbehandelte	8.575,59 €	540.262,17 €		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten.	Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren, einem Körpergewicht von mindestens 40 kg und mit Umstellungsindikation	- 18.294,98 €	- 1.225.763,66 €
			Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion und mit Umstellungsindikation	3.150,27 € - 18.294,98 €	49.030.802,28 € - 306.203.080,26 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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)

Anwendungsgebiete

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Dovato sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügt.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen)

Die empfohlene Dosis von Dovato für Erwachsene und Jugendliche beträgt eine 50 mg/300 mg-Tablette einmal täglich.

Dosisanpassungen

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Proteaseinhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation) indiziert sein, steht ein Monopräparat mit Dolutegravir zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt auf die jeweilige Produktinformation für Dolutegravir zurückgreifen.

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Dovato versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Dovato bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Dovato wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dovato bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dovato bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dovato kann mit einer oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.