

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dolutegravir (Tivicay)*

ViiV Healthcare GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse.....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	Cluster of Differentiation 4
DAIDS	Division of AIDS
DNDi	Drugs for Neglected Disease
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus 1
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements)
OCT2	organischer Kationentransporter 2
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SE	Standardfehler (Standard Error)
UE	unerwünschtes Ereignis
WB	Weight Band (Gewichtsklasse)
WHO	World Health Organisation
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 1-2) 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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	ViiV Healthcare GmbH
<b>Anschrift:</b>	Prinzregentenplatz 9 81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	ViiV Healthcare BV
<b>Anschrift:</b>	Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Niederlande

## 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dolutegravir</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tivicay</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AX12 (ab 2021: J05AJ03)</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	<b>41386</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>16830749</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>B20 – B24, Z21</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I29605, I29606</b>



### 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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen.*	11.01.2021	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>*Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Wirkstärke 5 mg. Dolutegravir (Tivicay) als Filmtablette in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 50 mg ist zugelassen 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 und einem Körpergewicht von <math>\geq 14</math> kg.</p> <p>Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf die Altersgruppe <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 6</math> Jahre (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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, die mindestens 14 kg wiegen.*	16. Januar 2014  Erweiterung des Anwendungsgebietes: 23. Februar 2017
<p>*Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Filmtablette in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 50 mg und ist vom G-BA bereits bewertet worden.</p> <p>Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf die Altersgruppe <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 6</math> Jahre (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).</p>	

#### 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin
A	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1

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

Am 13. August 2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer: 2020-B-156). Im Zuge dieses Beratungsgesprächs wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6 dargestellt festgelegt. Die Festlegung kann der Niederschrift zum o. g. Beratungsgespräch entnommen werden. Dieser Festlegung wird gefolgt.

Der Zusatznutzen von Dolutegravir bei Jugendlichen und Erwachsenen  $\geq 12$  Jahre ist nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung, da er bereits mit dem Beschluss vom 07.08.2014 bewertet wurde. Gleiches gilt für die den Zusatznutzen in der Population im Alter von  $\geq 6$  Jahren bis  $< 12$  Jahren; dieser wurde mit dem Beschluss vom 21.09.2017 evaluiert.

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die durch die Zulassungserweiterung neu erfasste Population der Kinder von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre und die für diese Zielpopulation einzig zugelassene Darreichungsform von Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Gemäß Fachinformation kann Dolutegravir in dieser Darreichungsform ab einem Körpergewicht von 3 kg angewendet werden.

## 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)*

Für die Nutzenbewertung von Dolutegravir im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die beiden zulassungsrelevanten einarmigen Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 als bestverfügbare Evidenz identifiziert.

Die ODYSSEY-Studie wurde von der PENTA-Stiftung als große randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der DTG-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) bei Kindern, die mit der Erstlinientherapie beginnen oder zur Zweitlinientherapie wechseln, zu untersuchen.

Um die Pharmakokinetik-Daten von IMPAACT P1093 (Zulassungsstudie) im Rahmen des Zulassungsantrags zu ergänzen und die Dosierungsempfehlungen anzupassen, erhielt ViiV Healthcare von der PENTA-Stiftung die Erlaubnis, vertrauliche Daten aus zwei gewichtsbandbasierten Pharmakokinetik-Substudien (ODYSSEY WB-PK1/2), die in die laufende ODYSSEY-Studie eingeschlossen wurden, für regulatorische Zwecke zu verwenden.

ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit.

Dargestellt werden die Daten aus IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 von Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren, die im Rahmen dieser Studien gemäß Fachinformation mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt wurden.

Die vorgelegten Daten bestätigen die Wirksamkeit von Dolutegravir zur Behandlung von HIV-1-Infektionen in dieser Altersgruppe. So zeigen die Daten der Studie IMPAACT P1093 ein virologisches Ansprechen (definiert als Erreichen einer Viruslast von  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/mL) bei 64,3 % der Studienteilnehmer nach einer Behandlung mit Dolutegravir über einen Zeitraum von 48 Wochen. Dies kann bei Säuglingen und Kleinkindern angesichts des meist aggressiven Verlaufs der HIV-1-Infektion mit hoher Viruslast als guter Wert eingestuft

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden Die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl im Zeitverlauf spiegelt ein immunologisches Ansprechen der Therapie wider: Bei Behandlung mit Dolutegravir zeigte sich nach 48 Wochen gegenüber Baseline ein mittlerer Anstieg im prozentualen Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen von 25,0 % und um 118,33 Zellen/mm<sup>3</sup> in der absoluten Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen. Zusammengenommen zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Dolutegravir in den zentralen Morbiditätsendpunkten.

Daten zur Sicherheit liegen aus beiden Studien vor. In IMPAACT P1093 wurden bei allen zur Analyse herangezogenen Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, die jedoch zumeist mild oder moderat waren. Schwerwiegende UE traten bei 11,8 % der Patienten auf, schwere UE (Grad  $\geq 3$  gemäß Division of Acquired Immune Deficiency Syndrome (DAIDS)) bei 52,9 %. Es ereigneten sich keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Bei einem Patienten trat ein UE auf, welches zum Tode führte, aber als „wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ eingestuft wurde. In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 traten insgesamt bei 31 % der Studienteilnehmer in der analysierten Altersgruppe unerwünschte Ereignisse auf, schwerwiegende UE ereigneten sich bei 13 % der Patienten, schwere UE (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ) bei 31 %. Es ereigneten sich keine UE, die zum Behandlungsabbruch oder zum Tode führten. Entsprechend belegen die im Dossier dargestellten Daten eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil für Dolutegravir zur Behandlung von Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren.

Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 zusammen.

Tabelle 1-7: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse

Endpunkt	Ergebnisse IMPAACT P1093 <sup>a</sup> Dolutegravir		Ergebnisse ODYSSEY WB-PK1/2 <sup>b</sup> Dolutegravir	
	N	Ergebnis	N	Ergebnis
<b>Mortalität</b>				
<i>Siehe unerwünschte Ereignisse</i>				
<b>Morbidität</b>				
<b>Virologisches Ansprechen:</b> Anteil Patienten mit $< 50$ HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 48), <i>n</i> (%)	51	27/42 (64,3)	Nicht erhoben	
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl:</b> Absolute Veränderung (Zellen/mm <sup>3</sup> ) gegenüber Baseline im Zeitverlauf (MMRM), <i>LS-MW</i> ( <i>SE</i> )	51	118,33 (88,45)		
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl:</b> Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (MMRM), <i>LS-MW</i> ( <i>SE</i> )	51	25,0 (0,049)		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse IMPAACT P1093 <sup>a</sup> Dolutegravir		Ergebnisse ODYSSEY WB-PK1/2 <sup>b</sup> Dolutegravir	
	N	Ergebnis	N	Ergebnis
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>				
Jegliche UE, <i>n</i> (%)	51	51 (100,0)	16	5 (31,3) <sup>c</sup>
Schwerwiegende UE, <i>n</i> (%)	51	6 (11,8)	16	2 (12,5) <sup>c</sup>
Schwere UE (DAIDS-Grad $\geq 3$ )	51	27 (52,9)	16	5 (31,3)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten, <i>n</i> (%)	51	Es traten keine Ereignisse auf	16	Es traten keine Ereignisse auf
UE, die zum Tode führten, <i>n</i> (%)	51	1 (2,0) <sup>d</sup>	16	Es traten keine Ereignisse auf

a: Datenschnitt 12.12.2019 (neuester Datenschnitt)  
b: Datenschnitt 28.02.2019  
c: UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4  
d: eingestuft als „wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“  
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; CD4: Cluster of Differentiation 4; DAIDS: Division of AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome); HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); PK: Pharmakokinetik; RNA: Ribonukleinsäure; SE: Standardfehler (Standard Error); UE: Unerwünschte Ereignisse; WB: Weight Band;

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	ja
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Die HIV-Infektion hat sich aufgrund der rasanten Weiterentwicklung hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt, die mitunter sehr gut behandelbar ist. Mittlerweile stehen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlbefinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die Einführung von Kombinationsregimen als Eintablettentherapie, bei Erwachsenen im Vordergrund. Anders stellt sich die Situation für Säuglinge und Kleinkinder dar. Insbesondere im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren besteht trotz der derzeit verfügbaren Medikamente noch immer ein dringender Bedarf an modernen antiretroviralen Wirkstoffen. Dies betrifft allen voran die Core Agents. Hier besteht dringender Handlungsbedarf, denn eine HIV-Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern verläuft deutlich aggressiver als dies bei Erwachsenen der Fall ist und führt unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tod. WHO/Unitaid und die Drugs for Neglected Disease (DNDi) weisen explizit darauf hin, dass neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Darreichungsform essentiell für eine optimale Therapietreue sind. Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich), Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie (ART) bei. Diese Kriterien werden jedoch von den bisher in dieser Altersgruppe zugelassenen Core Agents nicht oder nur sehr eingeschränkt erfüllt. So können insbesondere Kinder Übelkeit und Ängste aufgrund des toxischen Geschmacks empfinden, was sich negativ auf die Therapietreue auswirkt. Derzeit erfüllt keine im Indikationsbereich zugelassene ART alle von der WHO/Unitaid geforderten Standards für eine optimale pädiatrische ART.

Im Gegensatz dazu wird der Wirkstoff Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen den oben genannten Anforderungen der WHO/ Unitaid und DNDi an eine Therapie speziell für Kinder und Säuglinge im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre gerecht. Dolutegravir zeichnet sich durch seine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, seine gute Verträglichkeit, sein geringes Wechselwirkungspotential und hohe Resistenzbarriere aus. Darüber hinaus eignet sich die altersgerechte Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. Diese Formulierung macht den Wirkstoff auch für diese Altersklasse einfach einzunehmen und ist daher förderlich für die Therapietreue (Adhärenz) – eine Grundvoraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg einer ART. Eine Übertragung formativer Evidenz auf die hier relevante pädiatrische Population ist nicht möglich. Dolutegravir weist jedoch über alle Altersgruppen hinweg vergleichbare pharmakologische Eigenschaften auf und mit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden vergleichbare Wirkstoffspiegel wie mit der Filmtablette erreicht.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Daher ist davon auszugehen, dass bei Kindern im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren eine vergleichbare antiretrovirale Wirksamkeit wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Die Bedeutung von Dolutegravir als bevorzugter Wirkstoff in der ART für Säuglinge und Kleinkinder zeigt sich ebenfalls in den Leitlinien der WHO und des Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA), die die Verwendung von Dolutegravir bereits vor der Zulassung empfohlen. Aufgrund seiner Zulassung sowie seiner Applikationsform deckt Dolutegravir als Suspension zum Einnehmen einen bestehenden Versorgungsbedarf für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren. Mit Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht den Ärzten eine kleinkindgerechte therapeutische Option zur Verfügung.

Dolutegravir bietet in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen der besonders vulnerablen Population der HIV-1-infizierten Säuglinge und Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren einen therapeutisch bedeutsamen, patientenrelevanten Vorteil. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lässt sich der Zusatznutzen nur als zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten, jedoch nicht quantifizieren, da die derzeitige wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht erlaubt. Daher wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

## 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)*

Entsprechend der aktuellen Zulassungserweiterung kommen als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nun auch HIV-1-infizierte Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre in Frage, sowohl als Initialtherapie für therapienaive Kinder als auch für therapieerfahrene Kinder, die bereits mit einer ART vorbehandelt wurden.

Für die Zielpopulation der HIV-1-infizierten Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre ist Dolutegravir ausschließlich als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zugelassen, welche kindgerecht entwickelt wurde, leicht einzunehmen ist und somit die gerade bei dieser Zielpopulation so wichtige Therapietreue (Compliance) unterstützen kann.

Gemäß Fachinformation kann Dolutegravir in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Körpergewicht von 3 kg angewendet werden.

*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)*

Obwohl in den letzten Jahren die Zahl an hochwirksamen und weitestgehend gut verträglichen ART angestiegen ist, ist eine Heilung, also eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren im einzelnen Patienten, noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-Infizierte. Die Behandlung von HIV-Infektionen im pädiatrischen Bereich ist hierbei mit besonderen Herausforderungen verbunden. Säuglinge und Kleinkinder erfahren meist einen deutlich aggressiveren Verlauf als Erwachsene, der durch eine höhere Viruslast gekennzeichnet ist. Die Auswahl an Wirkstoffen für die Population ist eingeschränkt, denn nur wenige moderne ART-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Medikamente erfüllen die Voraussetzungen für den Einsatz als Kinderarzneimittel oder sind für diese Altersgruppe zugelassen.

Für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren besteht ein dringender Bedarf an antiretroviralen Wirkstoffen, die kindgerecht angewandt werden können. Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, eine gute Verträglichkeit, ein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Die altersgerechte Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen eignet sich daher besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Patienten dieser Altersklasse. Dolutegravir weist über alle Altersgruppen hinweg vergleichbare pharmakologische Eigenschaften auf, und mit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden vergleichbare Wirkstoffspiegel wie mit der Filmtablette erreicht. Daher ist davon auszugehen, dass bei Kindern im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren eine ähnliche antiretrovirale Wirksamkeit wie bei Erwachsenen erzielt werden kann.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	29
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	Kinder im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1)	Nicht quantifizierbar	29
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren			
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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	872,11 € – 5.232,64 €
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$	Lopinavir/ Ritonavir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	981,12 € – 8.176,00 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
	Wochen bis < 6 Jahren	Nevirapin	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	655,05 € – 6.291,25 €	
		Raltegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	640,07 € – 7.659,89 €	
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	Atazanavir/ Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	7.538,37 € – 11.180,19 €	
		Darunavir/ Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	3.434,00 € – 16.303,80 €	
		Efavirenz	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	894,74 € – 4.933,22 €	
		Lopinavir/ Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	981,12 € – 8.176,00 €	
		Nevirapin	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	655,05 € – 6.291,25 €	
		Raltegravir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren	640,07 € – 7.659,89 €	
	a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die in Tabelle 1-12 angegebenen Spannen der Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der gewichtsabhängigen Dosierung der Medikamente unter Berücksichtigung aller für die Zielpopulation zugelassenen Darreichungsformen.

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

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

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

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

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

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