

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir (Tivicay[®])

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 7.02.2014

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	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten – signifikante Ergebnisse und Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation	15
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten – signifikante Ergebnisse und Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation	16
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 1-12: Vorteile von Dolutegravir zu bisher verfügbaren Medikamenten der ART	23
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-19: Realistische Jahrestherapiekosten von Dolutegravir in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile	28
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzgl.	bezüglich
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Geboosterter Protease-Inhibitor
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RAL	Raltegravir
RCT	Randomised Controlled Trial
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ZNS	Zentrales Nervensystem
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:	Katja Thoma
Position:	Healthcare Solutions and New Products Manager
Adresse:	Prinzregentenplatz 9, 81675 München
Telefon:	+49 89 2030038-17
Fax:	+49 89 2030038-39
E-Mail:	katja.k.thoma@viivhealthcare.com

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Dolutegravir ist ein neuer Wirkstoff in der Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI) und zählt zu den HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren. Er hemmt die HIV-Integrase, indem er an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen DNA hemmt. Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren wird dadurch unterbunden.

Dolutegravir unterscheidet sich durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften bzgl. Plasmahalbwertszeit, pharmakologischer Variabilität und dem inhibitorischen Quotienten von den anderen verfügbaren Integrase-Inhibitoren. **Das ermöglicht, Dolutegravir ohne pharmakologischen Verstärker („Booster“) einzusetzen** und bei Patienten ohne Integrase-Resistenz **einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten** zu dosieren.

Im Gegensatz zu den Substanzen, die nur zusammen mit potenten CYP- und UGT1A1 Inhibitoren wie Ritonavir oder Cobicistat zugelassen sind und Substanzen, die relevante CYP- oder UGT1A1 Induktoren sind, hat Dolutegravir ein **vergleichsweise niedriges pharmakologisches Interaktionspotential**.

Unter Dolutegravir wurden bislang bei INI nicht vorbehandelten Patienten **selten und im Vergleich zu den anderen INI unterschiedliche resistenzvermittelnde Primärmutationen neu selektiert**. Die Ursache für die **beobachtete hohe Resistenzbarriere** ist vermutlich multifaktoriell und wird ggf. unterstützt durch distinkte Komponenten des virologischen und

pharmakologischen Profils von Dolutegravir wie der **hohen intrinsischen Potenz, der Induktion eines schnellen Viruslastabfalls, einem großen pharmakologischen Sicherheitsabstands am Ende des Dosierungsintervalls, einer langen Bindungsdauer an den Integrase-DNA-Komplex durch eine unterschiedliche Bindungsstelle.**

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.	16.1.2014	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)

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin)
	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir + Lamivudin
	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – ohne vorliegende INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. <i>Konkret für den Nachweis des Zusatznutzens ausgewählt: Raltegravir + individuelle Hintergrundtherapie</i>
	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – mit vorliegenden INI-Resistenzen	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 18. Februar 2013 hat ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM NutzenV beim G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2012-B-067), in dem die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde. Der G-BA hat bei vorbehandelten Patienten nicht zwischen Patienten mit und ohne INI-Resistenzen unterschieden. Das Anwendungsgebiet der Zulassung gibt diese Unterscheidung nicht vor. Bei vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Tagesdosis verdoppelt. Die vom G-BA festgelegte zVT ändert sich dadurch nicht, jedoch muss bei der Darstellung der Evidenzlage und der Ableitung des Zusatznutzens diesen unterschiedlichen Dosierungen von Dolutegravir entsprochen werden, weshalb eine weitere Patientensubpopulation aufgeführt wird. ViiV Healthcare hat sich nach Inkrafttreten des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften am 30. September 2013 ein zweites Mal vom G-BA beraten lassen. Hieraus ergaben sich jedoch keine relevanten Änderungen zur ersten Beratung.

Dolutegravir hat mit Erstzulassung auch die Zulassung für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren erhalten. Für diese Patientenpopulation, die in Deutschland ohnehin nur in äußerst geringer Zahl betroffen ist, liegen keine relevanten randomisierten, kontrollierten Studiendaten vor. Aus diesem Grund werden Daten zu Kindern und Jugendlichen in Modul 4 nicht dargestellt.

Für die Subpopulation der „vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die keine INI-Resistenz aufweisen“ wird im Rahmen der möglichen Therapieoptionen Raltegravir als zVT gewählt, mit einer patientenindividuell ausgewählten, effektiven antiretroviralen Hintergrundtherapie. Die Konsequenzen dieser sich im Rahmen der Festlegung des G-BA bewegenden Konkretisierung der zVT für die Angabe der Größe der möglichen „Population mit Zusatznutzen“ werden in Kapitel 3.2 und in Modul 4 entsprechend berücksichtigt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde dies bereits diskutiert und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dementsprechend dokumentiert.

Da im HIV-Bereich nicht nur der NNRTI Efavirenz, sondern auch geboosterte Proteaseinhibitoren und RAL zur Erstlinientherapie empfohlen sind, betrachtet ViiV Healthcare diese Substanzklassen als „vergleichbare Therapien“. Das umfassende Studienprogramm von Dolutegravir beinhaltet Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Vertretern aller drei in den Leitlinien empfohlenen Klassen. Die Daten zum Vergleich mit INI und PI/r werden der Transparenz halber in Anhang 4-H ebenfalls dargestellt. Da es sich hierbei nicht um ergänzende Informationen handelt, wurde auf eine umfassende Darstellung von Subgruppen verzichtet.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zVT konnte bei **erwachsenen nicht vorbehandelten Patienten** durch zwei RCT belegt werden, der SINGLE und SPRING-1 Studie, indem bei folgenden patientenrelevanten Endpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung festgestellt wurde:

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten – signifikante Ergebnisse und Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht-vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	1,79 [1,25-2,58], p=0,002
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	SPRING-1: 2,95 [1,02-8,35], p=0,046 SINGLE: 1,44 [1,06-1,97], p=0,020 Meta-Analyse: 1,70 [0,95-3,05], p=0,074
Weiße	1,75 [0,05-6,11], p=0,380
Nicht-Weiße	2,68 [1,57-4,59], p<0,001
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	2,13 [1,37-3,29], p<0,001
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	0,80 [0,46-1,39], p=0,426
Unerwünschte Ereignisse	0,65 [0,40-1,06], p=0,082
≤ 36 Jahre	1,10 [0,54-2,26], p=0,793
> 36 Jahre	0,40 [0,20-0,81], p=0,011
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,26 [0,15-0,46], p<0,001
Hautausschlag	0,34 [0,22-0,52], p<0,001
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,18-0,88], p=0,022
ZNS Störungen	0,37 [0,28-0,48], p<0,001
Männer	0,30 [0,22-0,42], p<0,001
Frauen	1,09 [0,56-2,15], p=0,798

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zVT konnte bei **erwachsenen vorbehandelten Patienten ohne vorliegende INI-Resistenzen** durch ein RCT, der SAILING Studie, belegt werden, indem bei folgenden patientenrelevanten Endpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung festgestellt wurde:

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – vorbehandelte Patienten – signifikante Ergebnisse und Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten ohne INI-Resistenzen Ergebnisse zu/bis Woche 48 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml	1,39 [1,01-1,90], p=0,041
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0,23 [0,08-0,69], p=0,009
ZNS Störungen	0,78 [0,53-1,14], p=0,202
≤ 50 Jahre	0,98 [0,63-1,52], p=0,915
> 50 Jahre	0,38 [0,17-0,85], p=0,019
Weiße	1,18 [0,68-2,05], p=0,560
Nicht-Weiße	0,53 [0,30-0,91], p=0,022
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0,67 [0,45-0,995], p=0,047

Für Dolutegravir, als neuen Vertreter der Klasse der Integrase-Inhibitoren musste zunächst geprüft werden, ob für **Patienten mit einer INI-Resistenz**, durch die Gabe von Dolutegravir noch ein effektives Therapieregime kombinierbar ist. Für die Population der **erwachsenen vorbehandelten Patienten mit vorliegenden INI-Resistenzen** liegen zwei einarmige Studien (VIKING-PILOT und VIKING-3) vor, die bisher über je 48 Wochen Behandlungsdauer Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dolutegravir **bei zweimal täglicher Gabe von 50 mg Dolutegravir** bei diesen Patienten erlauben. Insgesamt zeigen die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte nach 48 Wochen Behandlungsdauer sehr gut vergleichbare Ergebnisse zwischen den VIKING-Studien als auch mit denen bei vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen. Eine randomisierte Studie über einen längeren Zeitraum (z.B. 48 Wochen) ist in dieser Patientenpopulation auf Grund der deutlich eingeschränkten Therapieoptionen und dem somit verbundenen Risiko einer weiteren Resistenzentwicklung unter einer suboptimalen Therapie im Kontrollarm ohne Dolutegravir aus medizinischen und ethischen Gründen nicht durchgeführt worden.

In SAILING betrug die Rate des Virologischen Ansprechens beispielsweise 70,9%, in den VIKING-Studien 70,8% bzw. 63,4%. Da die Übertragbarkeit der Evidenz für alle patientenrelevanten Endpunkte gilt, wird hier nicht noch einmal im Detail auf weitere Ergebnisse eingegangen. Die Details finden sich in Abschnitt 4.3.2.4. Die **Übertragbarkeit**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Evidenz aus der SAILING-Studie auf die Teilpopulation vorbehandelter Patienten der VIKING-Studien ist gegeben.

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 erwachsene Patienten	Ja
	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Nein
	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – ohne vorliegende INI-Resistenzen	Ja
	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren – mit vorliegenden INI-Resistenzen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Anwendungsgebiet: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

Die Nutzenbewertung beruht auf einer Meta-Analyse zweier randomisierter klinischer Studien der Evidenzstufe Ib mit niedrigem Verzerrungspotenzial und begründet die Aussagesicherheit eines Beleges.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden nach 96 Wochen berichtet. Dies trägt dem Einsatz von Dolutegravir als Dauertherapie Rechnung. Die zu den relevanten Endpunkten vorgelegten Studienergebnisse sind jedoch auch schon nach 48 Wochen Behandlungsdauer als patientenrelevant anzusehen. Die **Absenkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml (Virologisches Ansprechen)** wird aufgrund der besonderen Bedeutung als primärer Endpunkt der Zulassungsstudien auch für die Behandlungsdauer von 48 Wochen dargestellt. Im Folgenden wird nur auf die Kategorien eingegangen, wo ein Zusatznutzen vorliegt.

Die Senkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml gilt als anerkannter Surrogatendpunkt für die Vermeidung AIDS-definierender Ereignisse oder Todesfällen und betrifft damit schwerwiegende oder schwere Folgekomplikationen der HIV-Infektion bzw. die Mortalität. Bereits nach 48 Wochen Behandlungsdauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dolutegravir bzgl. des „Virologischen Ansprechens“. Zudem ergaben sich nach 96 Wochen für die weit gewichtigere Einzelstudie SINGLE als auch die Meta-Analyse (bzgl. des Relativen Risikos) ein deutlicher Vorteil für Dolutegravir. Daher wird hier in der Gesamtschau ein Beleg für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gesehen. Damit handelt es sich um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung gegenüber Efavirenz.

Der Interaktionstest zeigte nach 96 Wochen signifikante Interaktionen bezüglich der Ethnizität und der Viruslast bei Baseline. Demnach läge in der Meta-Analyse ein signifikanter Effekt nur noch bei „Nicht-Weißen“ vor. Dieser Effekt trat jedoch nach 48 Wochen nicht einmal andeutungsweise auf. Zudem ist die Effektstärke in der Untergruppe der „Weißen“ sogar größer als im Gesamtkollektiv, sodass die fehlende Signifikanz hier in der reduzierten Fallzahl begründet ist. Unter Beachtung des zeitlichen Trends erscheint ein Unterschied bezüglich Ethnizität biologisch nicht plausibel. Hinsichtlich der Baseline-Viruslast könnte biologisch betrachtet eine tatsächliche Effektmodifikation vorliegen, die sich jedoch nach 48 Wochen Behandlungsdauer nicht zeigt. Damit kann für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ eine Aussage für die Gesamtpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten getroffen werden. Es soll zudem betont werden, dass auch hier das Problem der extrem hohen (und nicht korrigierten) Multiplizität des Testens auf Subgruppeneffekte vorliegt und das „Virologische Ansprechen“ in beiden Einzelstudien nach 96 Wochen unabhängig von der Baseline-Viruslast einen statistisch signifikanten Vorteil für Dolutegravir in der Gesamtpopulation zeigt.

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit **unerwünschter Ereignisse** fällt deutlich zugunsten von Dolutegravir aus, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Durch einen signifikanten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Interaktionstest bezüglich des Merkmals „Alter“ ergibt sich ein in der Meta-Analyse statistisch signifikantes Ergebnis nur bei Patienten, die älter als 36 Jahre sind. Es handelt sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit um einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Bezüglich **unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**, fällt der Vergleich deutlich zugunsten von Dolutegravir aus. Damit wird ein Beleg für einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet, da diese Ereignisse als schwerwiegend eingestuft werden müssen. Dies ist ein entscheidender Aspekt der Verträglichkeit von Dolutegravir, der sich über die gesamte Studiendauer zeigt.

Hautausschläge wurden unter Dolutegravir deutlich seltener beobachtet als unter Efavirenz. Da es sich damit um bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen handelt, liegt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor und damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Hepatobiliäre Störungen wurden unter Dolutegravir seltener beobachtet als unter Efavirenz. Da es sich damit um eine der Größe des Effektes nach relevante Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen handelt, liegt ein **geringer Zusatznutzen** vor.

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit von **ZNS Störungen** fällt sehr deutlich zugunsten von Dolutegravir aus. Durch einen signifikanten Interaktionstest ergibt sich jedoch ein in der Meta-Analyse statistisch signifikantes Ergebnis nur bei männlichen Patienten. Für diese Patienten ergibt sich für Dolutegravir ein **erheblicher Zusatznutzen** gegenüber Efavirenz. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen ist an dieser Stelle jedoch biologisch nicht plausibel.

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen weiteren Zusatznutzen oder Zusatzschaden. Damit ergibt sich in der **Gesamtschau für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Anwendungsgebiet: Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende INI-Resistenzen

Die Bewertung beruht auf einer randomisierten klinischen Studie der Evidenzstufe Ib mit niedrigem Verzerrungspotenzial und begründet die Aussagesicherheit eines Hinweises.

Die maximal berichtete Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt für vorbehandelte Patienten 48 Wochen.

Deutlich mehr Patienten erreichten unter Dolutegravir zu Woche 48 **eine Absenkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml** als unter der zVT. Das Ausmaß des stärkeren Virologischen Ansprechens entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Resistenzen gegenüber Integrasehemmern wurden unter Dolutegravir deutlich seltener beobachtet als unter Raltegravir. Resistenzen sind für HIV-Patienten in besonderem Maße relevant, da dadurch Therapieumstellungen notwendig werden. Für die anschließend auf der Basis der Vortherapie und Begleiterkrankungen neu definierte antiretrovirale Kombinationstherapie, stehen durch Resistenzen zunehmend weniger voll wirksame medikamentöse Optionen zur Verfügung. Damit wächst mit jeder Therapieumstellung auch das Risiko auf nicht voll wirksame Therapie-Kombinationen und damit ggf. längere virämische Phasen, die wiederum das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse oder gar den Tod zur Folge haben können. Es handelt sich hier um eine weitgehende Vermeidung bzw. langfristige Freiheit von schwerwiegenden Folgekomplikationen und somit eine nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von **erheblichem Ausmaß**.

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit von **ZNS Störungen** fällt auch bei vorbehandelten Patienten zugunsten von Dolutegravir aus, erreicht aber in der vorliegenden Studie keine statistische Signifikanz für die Gesamtpopulation. Durch einen signifikanten Interaktionstest bezüglich der Merkmale „Alter“ und „Ethnizität“, ergibt sich jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis nur bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, sowie bei „nicht-weißen“ Patienten. Damit werden ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzens für ältere Patienten** und ein weiterer Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen für „nicht-weiße“ Patienten** begründet.

Für Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen Zusatznutzen oder Zusatzschaden. Damit ergibt sich in der **Gesamtschau für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten** ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Anwendungsgebiet: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit vorliegenden INI-Resistenzen

Die Bewertung beruht auf zwei klinischer Studien der Evidenzstufe Ib mit niedrigem Verzerrungspotenzial zur Übertragbarkeit der Ergebnisse bei Patienten mit vorliegender INI-Resistenz auf die Population ohne INI-Resistenz und begründet die Aussagesicherheit eines Hinweises.

Prinzipiell besteht für diese Teilpopulation bzgl. der Entscheidungsfindung für eine antiretrovirale Folgetherapie kein Unterschied gegenüber Patienten, die keine Resistenz gegenüber INI ausgebildet haben: für alle vorbehandelten Patienten besteht die Schwierigkeit darin, eine effektive Folgetherapie zu identifizieren, die individuell die bestmöglichen Behandlungschancen für den Patienten bietet – und zwar unter Beachtung der Vortherapien, Begleitmedikation und Begleiterkrankungen sowie der Verträglichkeit der Medikamente und Adhärenzaspekten. Auch der G-BA unterschied bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinsichtlich des Vorliegens bestimmter Resistenzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit den VIKING-Studien wurden jedoch noch einmal eine Hürde mehr genommen, da die Patienten durch die INI-Resistenz und noch weitere Resistenzen gegenüber mindestens einem Vertreter aus zwei anderen ART-Therapieklassen bereits einen Großteil ihrer Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft hatten. Wie eingangs erwähnt bleibt die Herangehensweise zur Zusammenstellung eines neuen Therapieregimes die gleiche, eine effektive Folgetherapie zu finden, stellt sich jedoch bei den VIKING-Patienten deutlich schwieriger dar. Insgesamt sind somit die beiden Patientenkollektiven, die der SAILING sowie die der VIKING Studien, vergleichbar, da es sich in beiden Fällen um vorbehandelte Patienten handelt. Die beiden VIKING-Studien sind damit zur Übertragbarkeit der Evidenz aus der SAILING-Studie gut geeignet.

Mit den VIKING-Studien konnte gezeigt werden, dass für Patienten mit INI-Resistenzen durch Dolutegravir eine neue Therapieoption hinzukommt. Dies stellt einen wichtigen Entwicklungsschritt dar. Die vorgelegten Daten über 48 Wochen Behandlungsdauer, mit erstmals bei dieser Population gezeigten Ergebnissen zur Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit, bedeuten dass auch bei den Patienten, die virologisch ansprechen, eine weitere Krankheitsprogression verzögert werden kann. Für Patienten mit INI-Resistenzen wird daher der Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gesehen.

Insgesamt ergibt sich für Dolutegravir ein erheblicher Zusatznutzen für erwachsene HIV-Patienten:

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Erwachsene ohne vorliegende INI-Resistenzen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Erwachsene mit vorliegenden INI-Resistenzen	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen

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 Dolutegravir kommen als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Dolutegravir alle HIV-Patienten (ab 12 Jahren) in Frage, für die eine ART indiziert ist. Dolutegravir ist sowohl für die Initialtherapie als auch für die Behandlung von bereits ART-vorbehandelten Patienten, zugelassen.

Nach den aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien hängt der Einsatz einer ART hauptsächlich von den folgenden Faktoren ab: symptomatische HIV-Infektion (CDC Stadium B oder C), CD4-Zellzahl, Viruslast, Hepatitis B oder C-Koinfektion, fortgeschrittenes Alter (>50 Jahre), erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder vorliegende Schwangerschaft.

Die gültigen Leitlinien geben lediglich eine Orientierung für die Auswahl der Therapie und weniger einen konkreten Behandlungsalgorithmus an. Damit obliegt es dem Arzt, die Vor- und Nachteile einer ART unter Einbeziehung der individuellen Patientenkonstitution und Therapiegeschichte abzuwägen. Dasselbe gilt für die Wahl der einzelnen Therapiekomponenten der ART.

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

Die HIV-Infektion als chronische, potenziell tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach multiplen Therapieoptionen, die konsekutiv lebenslang und möglichst ohne Unterbrechungen gegeben werden. Es existiert bereits eine Vielzahl an antiretroviralen Substanzen, deren Einsatz es zu verdanken ist, dass die Morbidität und Mortalität durch HIV/AIDS im Laufe der letzten Jahrzehnte immer weiter zurückgegangen ist. Durch die Eigenschaft des HI-Virus immer neue Mutationen zu entwickeln und Resistenzen gegenüber verschiedenen Medikamentenklassen zu bilden sowie die mitunter schweren kurz- und langfristigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen durch die Einnahme der Medikamente, ist der Bedarf an neuen potenten, gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen jedoch weiterhin gegeben. Auch bei den pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften, die u.a. die Art und Häufigkeit der Einnahme sowie die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten beeinflussen, besteht Verbesserungspotenzial. Nebenwirkungen sowie die Einnahmemodalität können sich negativ auf die Adhärenz des Patienten auswirken und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Wahl der geeigneten Therapie. Letztlich können Adhärenzprobleme, Resistenzen und Wechselwirkungen zu einem Therapieversagen aufgrund eines therapeutischen Wirksamkeitsverlusts führen.

Dolutegravir zeigt als erste Substanz überlegene Wirksamkeit gegenüber den Vertretern aller relevanten ART-Klassen, vereint mit der Verträglichkeit eines Integrasehemmers bei gleichzeitig höherer Resistenzbarriere als mit den bereits verfügbaren INI. Hinzukommen Vorteile bzgl. der Einfachheit der Einnahme und die Gabe ohne Booster. Darüber hinaus weisen die Studienergebnisse darauf hin, dass Dolutegravir selbst bei vorliegenden Integraseresistenzen noch eingesetzt werden kann.

Nachfolgende Tabelle 1-12 stellt dar inwieweit der **therapeutische Bedarf in der antiretroviralen Therapie durch Dolutegravir gedeckt werden kann:**

Tabelle 1-12: Vorteile von Dolutegravir zu bisher verfügbaren Medikamenten der ART

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Wechselwirkungen) <ul style="list-style-type: none"> • geringere Anzahl einzunehmender Pillen (u.U. Einfluss auf Therapietreue) • keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko wie unter PI • weniger gastro-intestinale Nebenwirkungen als unter geboostertem Darunavir • weniger Medikamenteninteraktionen (da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)
--	---

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.	47.415
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	erheblich	2.610
		Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende INI-Resistenzen (entspricht 85% aller ART-Vorbehandelten)	erheblich	38.084
		Vorbehandelte erwachsene Patienten mit vorliegenden INI-Resistenzen: (entspricht 15% aller ART-Vorbehandelten)	erheblich	6.721
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die o.g. Patientenzahlen beziehen sich nur auf erwachsene Patienten. Die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahre liegt in Deutschland bei ca. 200 Infizierten (siehe Abschnitt 3.2.3).

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 1-15 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 1-15: 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	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten: 10.720,29 €	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten: 27.979.956,90 €
		Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne INI-Resistenzen: 10.720,29 €	Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne INI-Resistenzen: 408.271.524,36 €
		Vorbehandelte erwachsene Patienten mit INI -Resistenzen: 21.440,59€	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit INI –Resistenzen: 144.102.205,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
580.353.686,65 €

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ergeben sich als Summe der Kosten für nicht vorbehandelte Patienten sowie vorbehandelte Patienten ohne und mit Integrase-Resistenzen.

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: 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	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten: 10.720,29 €	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten: 27.979.956,90 €
		Vorbehandelte erwachsene Patienten	Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne INI-Resistenzen: 10.720,29 € Vorbehandelte erwachsene Patienten mit INI -Resistenzen: 21.440,59€	Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne INI-Resistenzen: 408.271.524,36 € Vorbehandelte erwachsene Patienten mit INI -Resistenzen: 144.102.205,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die Ergebnisse in Modul 4 zeigen, dass für alle Patienten in der Zielpopulation ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, daher ergibt sich kein Unterschied zwischen Tabelle 1-15 und Tabelle 1-17.

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
580.353. 686,65 €

Die oben dargestellten Kosten ergäben sich, wenn alle Patienten, für die Dolutegravir in Frage kommt, damit behandelt würden. **Realistisch ist hingegen, dass Ende 2014 rund 1.500 Patienten** mit Dolutegravir behandelt werden. **Ein Jahr später 2.400 Patienten im dritten Jahr nach Launch** könnten es **ca. 4.750 Patienten** sein. Damit lägen die GKV-Kosten insgesamt deutlich niedriger – siehe Tabelle. Es wird angenommen, dass 9%, der auf Dolutegravir eingestellten Patienten, eine Integrase-Resistenz aufweisen. Dieser Anteil ist in die Berechnung der realistischen Jahrestherapiekosten für Dolutegravir mit eingeflossen. Der Einfachheit halber wurde so gerechnet als ob jeder Patient ab dem ersten Tag des Jahres auf Dolutegravir eingestellt würde.

Tabelle 1-19: Realistische Jahrestherapiekosten von Dolutegravir in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile

	Jahr 1 nach Inverkehrbringung	Jahr 2 nach Inverkehrbringung	Jahr 3 nach Inverkehrbringung	Potenzielle Zielpopulation
Patienten	1.500	2.400	4.750	47.415
Kosten	16.691.492,88€	28.044.280,80€	55.504.305,70 €	580.353.687€
Abweichung der Kosten gegenüber der Gesamtkosten bei gesamtem Patientenpotenzial	97,12%	95,17%	90,44%	0%

Geben Sie in Tabelle 1-20 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 1-20: 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	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.	Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	4.477,41 €	11.686.040,10 €
		Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen sowie unter Beachtung der Zulassung	Vorbehandelte erwachsene Patienten	10.288,91 €	460.994.692,18 €

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)

Dolutegravir sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion hat.

Eine **Kontraindikation** liegt nur dann vor, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt oder bei gleichzeitiger Anwendung mit Dofetilid.

Was die **Dosierung** anbelangt, enthält die Fachinformation abgesehen von Patienten mit einer dokumentierten oder klinisch vermuteten Integrase-Resistenz, die Dolutegravir zweimal täglich, vorzugsweise zusammen mit einer Mahlzeit erhalten sollen, keine weiteren Angaben zu einer erforderlichen Dosisanpassung bei besonderen Patientengruppen. Im Falle einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) wird jedoch darauf hingewiesen, dass Dolutegravir aufgrund der fehlenden Daten bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht anzuwenden ist.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die in der Fachinformation festgehalten sind, betreffen neben den allgemeinen, für antiretrovirale Substanzen typische, Hinweise folgende Gebiete:

- **Integrase-Inhibitor-Resistenz**
Bei der Entscheidung, Dolutegravir bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz anzuwenden, sollte berücksichtigt werden, dass die Aktivität von Dolutegravir beträchtlich eingeschränkt ist, wenn eine Integrase-Mutation Q148 in Kombination mit mehr als 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I vorliegt
- **Überempfindlichkeitsreaktionen**
Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden

- **Arzneimittelwechselwirkungen**

- Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen. Dazu zählt die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Dolutegravir-Exposition reduzieren (z. B. magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, eisen- und calciumhaltige Ergänzungsmittel, Multivitaminpräparate und Enzym-induzierende Mittel, Tipranavir/Ritonavir, Rifampicin und bestimmte Antiepileptika).
- Bei gleichzeitiger Gabe von Metformin hat zudem eine engmaschige Kontrolle und eine etwaige Dosisanpassung von Metformin zu erfolgen