

**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

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

*Dolutegravir (Tivicay<sup>®</sup>)*

ViiV Healthcare GmbH

## **Modul 3 A**

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung  
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus  
(HIV)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 07.02.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige .....	13
Tabelle 3-2: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA: .....	14
Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation .....	20
Tabelle 3-4: CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-Erkrankung .....	22
Tabelle 3-5: Therapieindikation und –beginn (Quelle: ( <sup>10</sup> Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012) .....	26
Tabelle 3-6: Vorteile von Dolutegravir gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie .....	29
Tabelle 3-7: Jährliche Prävalenzschätzer für HIV-Infektion/AIDS .....	32
Tabelle 3-8: Jährliche Inzidenzen der HIV-Infektionen .....	33
Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenzen und Prävalenzen in den nächsten 5 Jahren .....	35
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	37
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	60
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	61
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	63
Tabelle 3-20: Nach Verordnungsanteilen gewichtete Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten (pro Patient und GKV insgesamt).....	65
Tabelle 3-21: Realistische Jahrestherapiekosten von Dolutegravir in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile .....	67

Tabelle 3-22: Arzneimittelwechselwirkungen ..... 76  
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen ..... 81

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Kombinationspartner der HIV-Therapie lt. Empfehlung der deutsch-österreichischen Leitlinie (Version 04_2012.2 ( <sup>1</sup> Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012): .....	11
Abbildung 3-2: natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Quelle: modifiziert nach ( <sup>3</sup> Hoffmann, C.et al. 2012) .....	20
Abbildung 3-3: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen (Quelle: modifiziert nach: <a href="http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm">http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm</a> ) ....	24
Abbildung 3-4: Geschätzte Prävalenz 1975 bis 2012 der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten (ohne Hämophile/Transfusionsempfänger und perinatal infizierte Kinder) (Quelle: ( <sup>41</sup> Robert Koch Institut (RKI) 2012) .....	31
Abbildung 3-5: neu diagnostizierte HIV-Infektionen im Zeitverlauf (Quelle: ( <sup>45</sup> Robert Koch Institut (RKI) 2012) .....	33
Abbildung 3-6: Inzidenzraten der HIV-Diagnosen für 2012 pro Altersgruppe und Geschlecht (Quelle: ( <sup>45</sup> Robert Koch Institut (RKI) 2012) .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
AUC	Area under the curve
BCRP-Transporter	Breast Cancer Resistant Protein transporter
BSEP	Gallensäure-Transporter (bile salt export pump)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMV	Zytomegalie-Virus
CPK	Kreatin-Phosphokinase (Creatine phosphokinase)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CYP	Cytochrom P450
d.h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DRV	Darunavir
EE	Ethinylestradiol
EI	Entry Inhibitor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSS	Genotypic Sensitivity Score
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INI	Integraseinhibitor

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
LH	Luteinisierendes Hormon
LPV	Lopinavir
MIB	Medizinisches Infektiologiezentrum Berlin
MRP	Multiresistenz-assoziiertes Protein
NGMN	Norgestromin
NNRTI	Nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer/nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OAT	Transporter organischer Anionen (organic anion transporter)
OATP	Organische Anionen transportierendes Polypeptid
OCT	Transporter organischer Kationen (organic cation transporter)
OHL	Orale Haarleukoplakie
Pgp	P-Glykoprotein
PI	Proteaseinhibitor
PI/r	mit Ritonavir geboosterter PI
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
u.a.	unter anderem
u.g.	unten genannt
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ULN	Obere Normbereichgrenze (upper limit of normal)
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Mit der EU-Zulassung wurde die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Dolutegravir erfolgreich unter Beweis gestellt. Dolutegravir wurde von dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA und der EU-Kommission ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis attestiert.

Dolutegravir ist ein neuartiger Vertreter aus der Klasse der Integraseinhibitoren (INI), ein INI der sogenannten „zweiten Generation“. Dolutegravir ist erst der dritte zugelassene Wirkstoff dieser Klasse. Unter anderem durch die weiter entwickelte Pharmakokinetik begründet, erreicht Dolutegravir verbesserte Therapie-Eigenschaften im Vergleich zu den bereits zugelassenen INI. Dazu zählt die Möglichkeit einer einmal täglichen Gabe bei Patienten ohne INI-Resistenzen. Weitere positive Eigenschaften von Dolutegravir sind, dass kein pharmakologischer Booster notwendig ist, um bei einer einmal täglichen Gabe die therapeutische Dosis zu erreichen und somit das Potential für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln gering ist, sowie eine höhere Verträglichkeit gewährleistet werden kann. Außerdem kann die Einnahme (für Patienten ohne INI-Resistenzen) unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Schließlich weist Dolutegravir eine hohe Resistenzbarriere und eine begrenzte Kreuzresistenz zu anderen INI auf, was im Hinblick auf die Erhaltung von Therapieoptionen im Kontext einer potentiell jahrzehntelangen ART von großer Bedeutung ist.

Dolutegravir hat in einem breit angelegten Studienprogramm bereits seine ausgezeichneten Eigenschaften im Vergleich zu empfohlenen, etablierten Vertretern aller in den Leitlinien empfohlenen Klassen der „third agents“ in der HIV-Therapie, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir-geboosterte Proteaseinhibitoren (PI/r) und Integraseinhibitoren (INI), unter Beweis gestellt. In drei randomisierten Vergleichsstudien zeigte Dolutegravir eine überlegene Wirksamkeit sowohl gegenüber Efavirenz (Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin vs. Efavirenz in Fixkombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) als auch geboostertem Darunavir (jeweils bei nicht vorbehandelten Patienten) und Raltegravir (bei vorbehandelten Patienten).

Die überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir zeigte sich vor allem in einem sehr hohen Anteil an Patienten, die ein virologisches Ansprechen erreichten. Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien belegen bereits, dass das virologische Ansprechen und damit die Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze bis zu mindestens zwei Jahren bei der großen Mehrheit aller Patienten stabil aufrechterhalten wird. Die Studiendaten zeigen auch eine geringere Häufigkeit an therapie-assoziierten Resistenzen im Behandlungsverlauf unter Dolutegravir als unter Efavirenz und Raltegravir (bei vorbehandelten Patienten). Neben der ohnehin sehr seltenen Resistenzbildung, traten unter Dolutegravir auch keine Kreuzresistenzen zu anderen INI auf. Diese Aspekte und Dimensionen des Zusatznutzens von

Dolutegravir bezüglich verbesserter Wirksamkeit im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien werden in Modul 4 im Detail dargestellt.

Auch bezüglich der Verträglichkeit haben sich relevante Unterschiede im Sinne von geringerer Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen zwischen Dolutegravir und den zuvor genannten Vertretern der Klassen der NNRTI, der PI/r und der INI gezeigt. Der Vorteil von Dolutegravir im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien wird im Detail ebenfalls in Modul 4 dargestellt.

Basierend auf dem o.g. breit angelegten RCT-Studienprogramm bei nicht-vorbehandelten Patienten und vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen, sowie auf weiteren Studien bei vorbehandelten Patienten mit INI-Resistenzen, wurde in der EU-Zulassung folgende Indikation für Dolutegravir ausgesprochen: ***Dolutegravir ist in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus für Erwachsene und Jugendliche von 12 bis 18 Jahren angezeigt.***

Der Zusatz „Kombinationstherapie“ bezieht sich auf die Tatsache, dass die heute empfohlene HIV-Therapie aus mehreren antiretroviral aktiven Substanzen besteht. Gemäß aktuell gültiger Leitlinien (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012;<sup>2</sup>European AIDS Clinical Society (EACS) 2013;<sup>3</sup>AIDSinfo 2013) sollten Integraseinhibitoren in der Initialtherapie in Kombination mit jeweils zwei nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) gegeben werden. Diese Empfehlung gilt analog für NNRTI und PI/r.

Empfehlungen zu den möglichen Kombinationspartnern für eine Initialtherapie, der sogenannten „Backbone-Therapie“ (als Kombinationspartner 1 bezeichnet), werden in Abbildung 3-1 nach der deutsch-österreichischen Leitlinie angegeben (Version 04\_2012.2 (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012). Diese Varianten der „Backbone-Therapie“ gelten analog auch für das neue Arzneimittel Dolutegravir.

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<p><b>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tenofovir / Emtricitabin</li> <li>- Abacavir / Lamivudin<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Alternative:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tenofovir / Lamivudin</li> </ul>	+	<p><b>NNRTI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efavirenz<sup>2</sup></li> <li>- Nevirapin<sup>3</sup></li> <li>- Rilpivirin<sup>4</sup></li> </ul> <p><b>PI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atazanavir/r</li> <li>- Darunavir/r</li> <li>- Lopinavir/r</li> <li>- Fosamprenavir/r</li> </ul> <p><b>Alternative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Saquinavir/r</li> </ul> <p><b>INI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Raltegravir</li> </ul>

<sup>1</sup> Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B\*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score > 20%/10 Jahre).

<sup>2</sup> Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch.

<sup>3</sup> Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl.

<sup>4</sup> Cave: Nicht bei HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml (keine Zulassung).

Abbildung 3-1: Kombinationspartner der HIV-Therapie lt. Empfehlung der deutsch-österreichischen Leitlinie (Version 04\_2012.2 (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012):

Die „Kombinationspartner 2“ bezeichnen die sogenannten „third agents“, die mit den „Kombinationspartnern 1“, auch Backbone genannt, kombiniert werden. Entsprechend dem Finalisierungsdatum der Leitlinie, konnte Dolutegravir noch nicht in die Leitlinienempfehlungen aufgenommen werden. Die Leitlinie unterscheidet zwischen primär empfohlenen Therapien und Alternativen, die unter bestimmten Bedingungen ebenfalls eingesetzt werden können. Der Arzt entscheidet anhand individueller Faktoren des Patienten welche Kombination geeignet ist. Dabei sind vorrangig zu nennen die Konstitution (Viruslast, CD4-Zellzahl u.a.) des Patienten, seine etwaige ART-Therapiehistorie und vor allem ob bereits Resistenzen vorliegen. Darüber hinaus spielen Begleiterkrankungen sowie die Begleitmedikation, Alter und weitere Faktoren, die mit dem Lebensstil des Patienten assoziiert sind eine wichtige Rolle.

Wie bereits oben erwähnt, empfiehlt die deutsch-österreichische Leitlinie eine Kombination von drei antiretroviral wirksamen Substanzen für die Initialtherapie. Eine Testung auf Primärresistenzen soll bei der Auswahl der geeigneten Dreifachkombination unterstützen. Bei einem Therapiewechsel nach virologischem Therapieversagen sollte die neue Kombinationstherapie mindestens zwei neue voll aktive Substanzen enthalten, bevorzugt

Substanzen, die noch nicht bei dem Patienten eingesetzt wurden. Diese Anforderungen, gemeinsam mit den vorgenannten individuellen Faktoren erschweren gerade nach langjähriger Therapie - trotz einer Vielzahl an verfügbaren Substanzen – die Auswahl einer effektiven Therapiekombination. Deshalb können Therapieempfehlungen im Bereich der HIV-Infektion vor allem für vorbehandelte Patienten nicht starr sein, sondern enthalten eher Hinweise zur Auswahl von Substanzen anstelle konkreter Empfehlungen für bestimmte Substanzen.

Gerade, die im Behandlungsverlauf immer stärker individualisierte Therapie erfordert neue hocheffektive, gut verträgliche und dabei möglichst einfach einzunehmende Medikamente – auch um in der Zukunft gar nicht mehr in späte Therapielinien abzurutschen. Dolutegravir kann solch ein Profil bieten, wie in Modul 4 des Nutzendossiers im Detail dargestellt wird.

Bei nicht vorbehandelten Patienten zeigt obige Abbildung 3-1 das Spektrum der möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie(n) für die Zusatznutzenbewertung von Dolutegravir. Für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind primär die in der Leitlinie empfohlenen Therapeutika mit dem höchsten Evidenzniveau zu berücksichtigen, wobei der in Deutschland bestehende Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. Für vorbehandelte Patienten stellen diese Kombinationspartner ebenfalls eine Option dar, wobei nicht alle Substanzen bei gleich vielen Patienten in Frage kommen werden. Zudem wird mit zunehmenden Therapiewechseln eine immer stärkere Individualisierung der Kombinationsregime notwendig, die nicht mehr dem Muster einer Kombination aus NRTI-Backbone und „Third Agent“ entsprechen muss. Durch die angegebene Indikation für Dolutegravir wird im Dossier ein zusammenhängendes Anwendungsgebiet adressiert, für das jedoch unterschiedliche Patientensubpopulationen zu betrachten sind. Die Betrachtung von Patientensubpopulationen wurde u.a. notwendig, um die zweckmäßige Vergleichstherapie nach den Vorgaben des SGB V festlegen zu können.

Für die Auswahl der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zu berücksichtigen, ob die Patienten vorbehandelt sind oder nicht. Somit ergeben sich zwei Patientensubpopulationen, für die jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie auszuwählen ist.

Bei vorbehandelten Patienten ist zu berücksichtigen, dass sich die Tagesdosis bei Vorliegen von INI-Resistenzen verdoppelt (<sup>4</sup>Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014). Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie 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.

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 Kinder und Jugendliche in Modul 4 nicht dargestellt und demnach auch nicht als eigene Patientenpopulation aufgeführt.

Die sich damit ergebenden, drei relevanten Patientensubpopulationen und die dazu benannte zweckmäßige Vergleichstherapie sind der nachfolgenden Tabelle 3-1 zu entnehmen.

Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige

Vergleichstherapie:

<b>Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>
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	<p>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.</p> <p><i>Konkret für den Nachweis des Zusatznutzens ausgewählt:</i></p> <p><i>Raltegravir + individuelle Hintergrundtherapie</i></p>
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.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 18. Februar 2013 hat ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM NutzenV beim G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2012-B-067). In dem Gespräch wurde durch den G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die nachfolgend in Tabelle 3-2 zusammengestellt ist. Diese Festlegung kann der Niederschrift zum o.g. Beratungsgespräch entnommen werden (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

Tabelle 3-2: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA:

<b>Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie lt. G-BA Festlegung</b>
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	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.

Der G-BA hat bei vorbehandelten Patienten nicht zwischen Patienten mit und ohne INI-Resistenzen unterschieden. (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Das Anwendungsgebiet gibt diese Unterscheidung nicht vor.

Der pU 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, deren Beschluss zur zVT in der obigen Tabelle wiedergegeben ist und dem der pU in der Präsentation der Daten in Modul 4 entspricht. (<sup>6</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) Da im HIV-Bereich jedoch nicht nur der NNRTI Efavirenz, sondern auch geboosterte Proteaseinhibitoren und RAL zur Erstlinientherapie empfohlen sind, betrachtet der pU diese Substanzklassen als „vergleichbare Therapien“. Das umfassende Studienprogramm von Dolutegravir beinhaltet Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Vertretern aller drei 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 einen Vergleich gegenüber der zVT und somit um ergänzende Informationen handelt, wurde auf eine umfassende Darstellung von Subgruppen verzichtet.

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten umfasst durch die beiden festgelegten Backbone-Kombinationspartner zu Efavirenz (Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) zwei Optionen. Aufgrund der evidenzbasierten Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der G-BA zu Grunde legt (<sup>7</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) und der Empfehlungen in den Leitlinien (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012), werden diese Optionen als Wahlmöglichkeiten aufgefasst: d.h. Patienten in den Studien, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden, dürfen als Backbone-Therapie entweder Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin erhalten haben. Aufgrund der Gleichwertigkeit dieser beiden Backbone-Regime für die Nutzenbewertung, wird die vorhandene Evidenz für diese beiden Therapieoptionen in Modul 4 ggfs. zusammengefasst betrachtet. Diese Herangehensweise wird analog sowohl auf die Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als auch für das zu bewertende Arzneimittel angewandt.

Weiterhin wird die Aussage bezüglich der Backbone-Therapien dahingehend interpretiert, dass es auf die Einzelwirkstoffe, d.h. Efavirenz in Kombination mit Abacavir/Lamivudin oder Tenofovir/Emtricitabin ankommt, sofern diese Einzelwirkstoffe eine Zulassung für die jeweilige Patientenpopulation besitzen, jedoch nicht notwendiger Weise auf die konkrete Applikationsform, also sowohl die freie als auch die feste Kombination der Einzelsubstanzen betrachtet werden können. Diese Position wird auch explizit von IQWiG und G-BA vertreten und fand in Nutzenbewertungen bereits Anwendung (<sup>8</sup>Gilead Sciences GmbH 2013;<sup>9</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013;<sup>10</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Nähere Ausführungen zu den konkreten Konstellationen im Hinblick auf die Backbone-Therapie erfolgen in Modul 4 bei der jeweiligen Beschreibung der in die Bewertung einfließenden Studien.



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

„Der pharmazeutische Unternehmer kann einen Vergleich gegenüber Raltegravir führen. In diesem Fall ist jedoch davon auszugehen, dass nicht die gesamte Zielpopulation der Zulassung bezüglich „vorbehandelter Patienten“ abgebildet wird, sondern lediglich der Teil, der für eine Raltegravirbehandlung in Frage kommt. Abweichend von der Zielpopulation kann der pharmazeutische Unternehmer hier eine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beschreiben.“ (5Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Außer der zitierten Niederschrift zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA (5Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013;6Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) und den im Beratungsantrag bereits verwendeten Quellen und Informationen wurden die aktuell gültigen und relevanten Leitlinien (1Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012;3AIDSinfo 2013), die zusammenfassende Dokumentation zur Arzneimittelrichtlinie zu Rilpivirin (7Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) sowie Aussagen aus der Nutzenbewertung von Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil herangezogen. Alle Dokumente sind im fachlichen Kontext bekannt und frei zugänglich. Weitere Recherchen erwiesen sich als nicht erforderlich.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

#### Referenzliste

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) and österreichische AIGS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) und österreichische AIGS-Gesellschaft . 22-2-2012. (eingesehen am 17-12-2013)
2. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS-Guidelines Version 7.0. European AIDS Clinical Society (EACS) . 2013. (eingesehen am 9-1-2014)
3. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 12-2-2013. (eingesehen am 16-12-2013)
4. Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®). 2014. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 06-02-2014)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-067 und 2012-B-068 vom 18. Februar 2013. 18-2-2013. (eingesehen am 7-3-2013)
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-072 vom 30. September 2013. 30-9-2013. (eingesehen am 4-12-2013)
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Rilpivirin vom 5. Juli 2012 (Stand: 25. Oktober 2012). 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
8. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Elvitegravir/Combicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild). Modul 4B. Stand 14.06.2013. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pixantron - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A12-17. Version 1.0. Stand 27.02.2013. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elvitegravir-Fixkombination - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A13-25. Version 1.0. Stand 12.09.2013. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Infektion mit dem HI-Virus ist ursächlich für die Entwicklung von AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), einer erworbenen Immunerkrankung. Im Folgenden wird kurz auf die Ursache/Pathophysiologie und den Verlauf der Erkrankung bzw. die Krankheitsstadien eingegangen.

#### **Ursache und Pathophysiologie der HIV-Infektion:**

Das HI-Virus wurde erstmals 1983 beschrieben (<sup>1</sup>Barre-Sinoussi, F.et al. 1983;<sup>2</sup>Gallo, Robert C.et al. 1983). Es gehört zur Klasse der Lentiviren. Dies sind Retroviren, die mittels reverser Transkriptase die virale RNA direkt in die menschliche DNA einbringen und als ein Teil der DNA viele Kopien der viralen Erbinformation hervorbringen. Für die Replikation macht sich das HI-Virus Zellen mit einem CD4-Rezeptor zunutze (sog. CD4-Zellen). CD4 befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60% aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark und im Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS (<sup>3</sup>Hoffmann, C.et al. 2012). Das HI-Virus zielt somit überwiegend auf Zellen ab, die von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionen sind.

Die Übertragung von HIV erfolgt überwiegend durch sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person, durch gebrauchte Spritzen bei intravenös Drogenabhängigen oder durch die Mutter-Kind-Übertragung auf das Neugeborene. Seltene Übertragungswege sind Bluttransfusionen oder der Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhäuten (<sup>3</sup>Hoffmann, C.et al. 2012).

#### **Verlauf der Erkrankung:**

Abbildung 3-2 zeigt den natürlichen, d.h. unbehandelten, Verlauf der HIV-Infektion. Dieser beginnt mit einer akuten Phase nach der Erstinfektion. In dieser Phase setzt bei den Patienten das sogenannte akute retrovirale Syndrom ein, das meist innerhalb von vier Wochen wieder abklingt. Das akute retrovirale Syndrom äußert sich u.a. durch Leitsymptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Die Ausprägung ist dabei unspezifisch und variabel, sodass die HIV-Diagnose kaum ohne einen

konkreten Verdacht gestellt wird. Laboruntersuchungen zeigen einen schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4-Zellzahl. Nach einigen Monaten normalisieren sich diese Werte wieder, wenngleich nicht ganz auf ihrem Ausgangsniveau vor der Infektion. Gleichzeitig geht auch die Symptomatik wieder zurück.

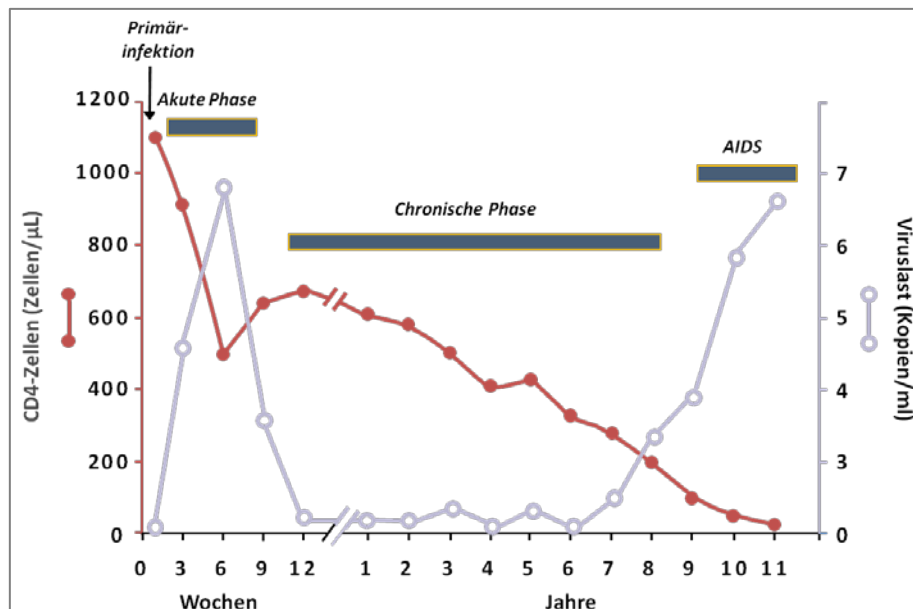


Abbildung 3-2: natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Quelle: modifiziert nach <sup>(3)</sup>Hoffmann, C.et al. 2012)

An die akute Phase schließt sich die chronische Phase an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, während derer der Patient zunächst meist frei von Symptomen ist, sich das Virus aber weiterhin vermehrt. Es kommt zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Durch die Abnahme der Immunfunktion kommt es im Laufe der Zeit zu unspezifischen Krankheitssymptomen wie z.B. Soor, Haarleukoplakie (beides oral) oder Herpes Zoster (s. Tabelle 3-3).

Ohne medikamentöse - genauer antiretrovirale Behandlung - folgt anschließend mit dem Auftreten sog. AIDS definierender Erkrankungen ein schleichender Übergang in das AIDS-Stadium. In diesem Stadium erleidet der Patient schwere Immundefekte, die unbehandelt zum Tod führen. Zwischen der Erstinfektion und dem Auftreten von AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. 8-10 Jahre (<sup>(3)</sup>Hoffmann, C.et al. 2012).

Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

<b>Kategorie A:</b>	Asymptomatische HIV-Infektion: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion</li> <li>• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> </ul>
<b>Kategorie B:</b>	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären

	<p>Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bazilläre Angiomatose</li> <li>• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</li> <li>• Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome</li> <li>• Idiopathische thrombozytopenische Purpura</li> <li>• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder ein &gt; Monat bestehende Diarrhoe</li> <li>• Listeriose</li> <li>• Orale Haarleukoplakie (OHL)</li> <li>• Oropharyngeale Candidose</li> <li>• Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (&gt; 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist</li> <li>• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul>
<p><b>Kategorie C:</b></p>	<p>AIDS-definierende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen</li> <li>• Candidose, ösophageal</li> <li>• CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)</li> <li>• CMV-Retinitis (mit Virusverlust)</li> <li>• Enzephalopathie, HIV-bedingt</li> <li>• Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (&gt;1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)</li> <li>• Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Isosporiasis, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Kaposi-Sarkom</li> <li>• Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Kryptokokkose, extrapulmonal</li> <li>• Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Lymphom, Burkitt</li> <li>• Lymphom, immunoblastisches</li> <li>• Lymphom, primär zerebral</li> <li>• Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Pneumocystis-Pneumonie</li> <li>• Pneumonien, bakteriell rezidivierend (&gt;2 innerhalb eines Jahres)</li> <li>• Progressive multifokale Leukoencephalopathie</li> <li>• Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Toxoplasmose, zerebral</li> <li>• Wasting-Syndrom</li> <li>• Zervixkarzinom, invasiv</li> </ul>

Seit 1993 existiert die sog. CDC-Klassifikation, die den Schweregrad der Erkrankung gemäß CD4-Zellzahl und klinischer Symptomatik (s. Tabelle 3-4) in eines von neun Stadien einteilt:

Tabelle 3-4: CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-Erkrankung

Klinik/ CD4-Zellzahl	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C*	AIDS-Erkrankung*
> 500/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
< 200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

\* Einteilung gemäß Tabelle 3-3

Dabei ist das „Einbahnstraßenprinzip“ zu beachten, welches bedeutet, dass ein Patient bei einem Fortschreiten der Erkrankung zwar hochgestuft werden kann, ein Rückstufen beispielsweise aufgrund eines Anstiegs der CD4-Zellzahl jedoch nicht möglich ist. Somit wird durch die Klassifizierung jeweils der jemals schlechteste Zustand eines Patienten angegeben.

#### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede:

Mit zunehmendem Alter sowie sinkender CD4-Zellzahl steigt das Progressionsrisiko der Erkrankung, insbesondere des Übergangs in das Stadium AIDS (<sup>4</sup>Swanson, Cheryl E. et al. 1994; <sup>5</sup>Fischl, Margaret A. et al. 1989; <sup>6</sup>Lepri, A. Cozziet al. 1998). Untersuchungen zeigen, dass ein höheres Alter zum einen mit raschem Absinken der CD4-Zellzahl, zum anderen mit einer Zunahme der Virusreplikation assoziiert ist (<sup>7</sup>Rosenberg, Philip S. et al. 1994; <sup>8</sup>Pezzotti, Patrizio et al. 1996; <sup>9</sup>Babiker, A. et al. 2000). Auch das Vorliegen eines etwaig erhöhten kardiovaskulären Risikos (z.B. >20% Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Risikos in den nächsten 10 Jahren) sollte bei der Therapiewahl berücksichtigt werden (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012).

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion einen höheren Level an Viruslast aufweisen als Männer (<sup>11</sup>Sterling, Timothy R. et al. 1999; <sup>12</sup>Naprawnik, Sonia et al. 2002; <sup>13</sup>Donnelly, C. A. et al. 2005). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch ähnlich für Männer und Frauen (<sup>14</sup>Sterling, Timothy R. et al. 2001). Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) et al. 2012). Dem Ansatz folgte auch der G-BA in seinem Beschluss zu Rilpivirin, nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ (<sup>15</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012).

**Behandlung:**

Zur Behandlung von HIV stehen verschiedene Substanzen einer antiretroviralen Therapie (ART) zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden und als Kombinationstherapien eingesetzt werden. Das Ziel der ART ist es „durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren“ (<sup>16</sup>AIDSinfo 2013). Der Einsatz einer ART erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u.a. am bisherigen Krankheitsverlauf, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und – Morbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente.

Abbildung 3-3 zeigt den Replikationszyklus des HI-Virus mit den verschiedenen Ansatzpunkten der ART-Substanzen. Sogenannte Entry-Inhibitoren setzen bei der Bindung oder der Fusion des Virus an der Wirtszelle an (1 in der Grafik). Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI bzw. NNRTI) hemmen die reverse Transkription, bei der die virale RNA in DNA umgeschrieben wird (2). Integraseinhibitoren greifen in den Prozess ein, bei dem die provirale DNA in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird (3), während Proteaseinhibitoren die proteolytische Aufspaltung, die Voraussetzung für die sog. Ausknospung neuer Viruspartikel sind, hemmen und somit ein Freisetzen und Heranreifen von neuen infektiösen HI-Viren unterdrücken (4). Außerdem wird aktuell an der Entwicklung verschiedener Maturations-Inhibitoren geforscht, die erst spät in die Phase der Reifung neuer HI-Viren nach deren Freisetzung eingreifen (5).



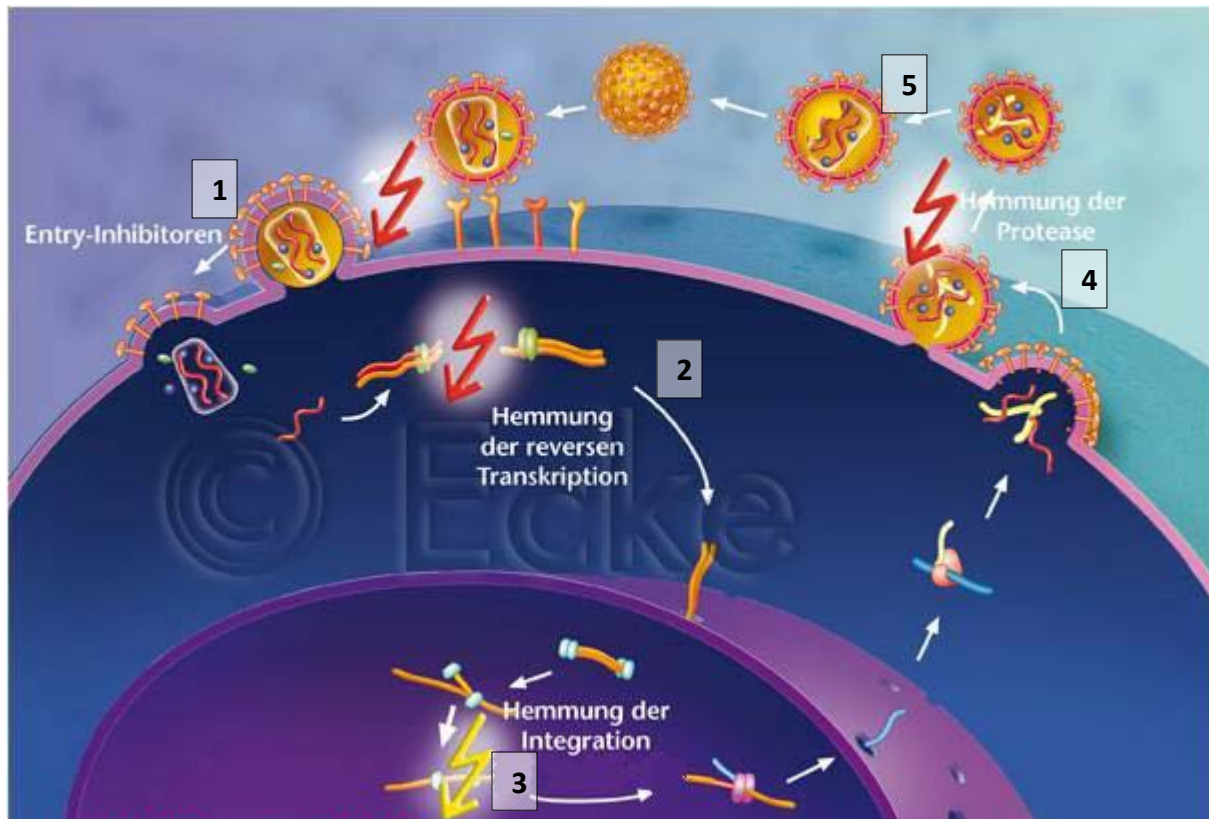


Abbildung 3-3: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen  
(Quelle: modifiziert nach: [http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10\\_Immunologie/HIV\\_Zyklus\\_2.htm](http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm))

### Charakterisierung der Zielpopulation

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 Beginn 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 (Tabelle 3-5).

Symptomatische HIV-Patienten sollten grundsätzlich antiretroviral behandelt werden. Das gilt auch für asymptomatische HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 350/μl, da für diese Patienten ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko besteht (< 200/μl) bzw. die Krankheitsprogression durch eine ART reduziert wird (200-350/μl). Bei einer CD4-Zellzahl > 350/μl sollte die Entscheidung über den Einsatz einer ART individuell unter Berücksichtigung weiterer Faktoren (Begleiterkrankungen, Lebensstil etc.) getroffen werden. Ein generelles Abraten vom Beginn bzw. dem Einsatz einer ART aufgrund bestimmter CD4-Zellzahlen gibt es nicht. So kann auch trotz hoher CD4-Zellzahlen (> 500 /μl) eine ART

empfohlen sein, wenn das individuelle Risikoprofil des Patienten dies begründet (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012).

Die gültigen Leitlinien geben daher lediglich eine Orientierung für die Auswahl der Therapie und weniger einen konkreten Behandlungsalgorithmus an. Letztlich ist es die Entscheidung des Arztes, die Vor- und Nachteile einer ART unter Einbeziehung der individuellen Patientenkonstitution und Therapiegeschichte abzuwägen. Dasselbe gilt für die Wahl der einzelnen Therapiekomponenten der ART. Schätzungen des Robert-Koch-Instituts ergeben, dass im Jahr 2012 ca. 80% der HIV-Diagnostizierten antiretroviral behandelt wurden (s. auch Abschnitt 3.2.4).

Tabelle 3-5: Therapieindikation und –beginn (Quelle: (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012)

Klinik	CD4+ T-Lymphozyten/ $\mu$ l	Zusatzkriterien*	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	Alle Werte	-	Soll erfolgen
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	-	Soll erfolgen
	200-350	-	Soll erfolgen
	350-500	gegeben	Sollte erfolgen
		nicht gegeben	Kann erfolgen
	>500	gegeben	Sollte erfolgen
nicht gegeben		Kann erfolgen	
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	-	Sollte erfolgen
Asymptomatische/ gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte	-	Kann erfolgen

\*eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Schwangerschaft, Alter >50 Jahre, HCV-Koinfektion, therapiebedürftige HBV-Koinfektion, hohes kardiovaskuläres Risiko (Framingham-Risiko >20%/10 Jahre), Absinken der CD4+-Zellzahl, Plamavirämie > 100.000Kopien/ml, Reduktion der Infektiosität

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die HIV-Infektion als chronische, potenziell tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach Therapieoptionen, die lebenslang und möglichst ohne Unterbrechungen gegeben werden (<sup>17</sup>Kaufmann, Gilbert R.et al. 2011;<sup>18</sup>Hall, H. Ireneet al. 2012). Es existiert bereits eine Vielzahl an antiretroviralen Substanzen (NRTI, NNRTI, PI, INI, EI), 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 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. Dies macht einen Wechsel des Therapieregimes erforderlich und bedeutet in der Regel auch, dass der Patient für seine weitere Behandlung wertvolle Substanzen nicht mehr zur Verfügung hat, sein Spektrum an Therapieoptionen also eingeschränkt ist, was wiederum einen Anstieg der Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken mit sich bringt. Auch aus Sicht des Patienten selbst ist es darum besonders wichtig, Therapieoptionen zu vermeiden die aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu Therapieversagen führen (<sup>19</sup>ViiV Healthcare 2013). Daher ist es unumgänglich, die ART von Beginn an individuell auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Hierbei kommt der Erfahrung des behandelnden Arztes eine besondere Rolle zu, die jedoch nur auf der Basis einer ausreichenden Zahl von Therapieoptionen langfristig erfolgreich angewandt werden kann, was die Wirksamkeit und Verträglichkeit betrifft. Die Zusammensetzung der individuell geeigneten ART gestaltet sich trotz der bereits breiten Palette an antiretroviralen Substanzen nach einer oder mehreren Therapieumstellungen weiterhin als therapeutische Herausforderung.

Dolutegravir gehört zu einer der jüngsten verfügbaren Klassen der ART, den Integraseinhibitoren, die am Prozess der viralen DNA-Integration ansetzen und den Einbau der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle blockieren. Im Rahmen einer ART wird der Einsatz eines INI in Kombination mit zwei NRTI als Initialtherapie empfohlen bzw. kann ein INI als Bestandteil einer individuellen ART bei vorbehandelten Patienten gegeben werden (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012).

Dolutegravir ist der dritte Integraseinhibitor, der die Zulassung für die Behandlung von HIV erhalten hat. Aktuell sind bereits Raltegravir (Isentress<sup>®</sup>) (<sup>20</sup>Fachinformation Raltegravir (Isentress<sup>®</sup>) 2013) und Elvitegravir (Stribild<sup>®</sup>, Vitekta<sup>®</sup>) (<sup>21</sup>Fachinformation Stribild<sup>®</sup> 2013; <sup>22</sup>Fach- und Gebrauchsinformation Elvitegravir (Vitekta<sup>®</sup>) 2013) in USA und Europa zugelassen. Die klinischen Daten bescheinigen den bisherigen Vertretern der Integraseinhibitoren hohes Potential bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit (<sup>23</sup>Lennox, Jeffrey L.et al. 2009; <sup>24</sup>Lennox, Jeffrey L.et al. 2010; <sup>25</sup>Sax, Paul E.et al. 2012) – Daten zu Langzeittoxizitäten (z.B. > 10 Jahre) stehen noch aus. Ein Nachteil von Raltegravir ist dessen niedrige Resistenzbarriere. So traten unter Raltegravir vermehrt Virusdurchbrüche bei mit PI vorbehandelten Patienten auf, deren Viruslast zum Zeitpunkt der Therapieumstellung unterhalb der Nachweisgrenze lag. Das ist das Ergebnis der SWITCHMRK-Studien, bei denen PI-vorbehandelte Patienten (Lopinavir + Ritonavir) entweder auf Raltegravir umgestellt oder weiterhin mit Lopinavir + Ritonavir behandelt wurden (<sup>26</sup>Eron, Joseph J.et al. 2010). Zudem muss Raltegravir zweimal täglich gegeben werden, was die Integration dieser Substanz in einer gängigen einmal täglichen ART unmöglich macht. Auch Elvitegravir hat ein ähnlich fragiles Resistenzprofil wie Raltegravir, und die Bildung möglicher Kreuzresistenzen zwischen diesen zwei Substanzen scheint problematisch (<sup>3</sup>Hoffmann, C.et al. 2012). Die Einnahme von Elvitegravir ist abhängig von Mahlzeiten und nur die Formulierung von Elvitegravir als Fixkombination mit einem

pharmakokinetischen Booster, Cobicistat, erlaubt die einmal tägliche Dosierung. Elvitegravir als Einzelsubstanz darf nur in Kombination mit einem geboosterten Proteaseinhibitor gegeben werden. Sowohl Elvitegravir als auch Cobicistat führen jedoch aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften zu einem vermehrten Auftreten von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (<sup>21</sup>Fachinformation Stribild® 2013). Aus diesen Gründen wird die Entwicklung weiterer Integraseinhibitoren angestrebt vor allem mit dem Ziel effektiver ART mit einer höheren genetischen Barriere und einem besseren pharmakologischen Profil (<sup>27</sup>Serrao, Eriket al. 2009).

Gemäß aktuell gültiger Leitlinien (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012) sollte eine initiale ART aus einer Kombination von zwei nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) bestehen sowie einem Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), einem Proteaseinhibitor (PI) oder einem Integraseinhibitor (INI).

NNRTI wie z.B. Efavirenz weisen generell eine niedrige Resistenzbarriere auf, die innerhalb weniger Wochen zu Resistenzen sowie Kreuzresistenzen innerhalb der Substanzklasse führen kann(<sup>28</sup>Tang, Michele W.et al. 2012;<sup>29</sup>Frentz, Dinekeet al. 2012). Die Therapie mit Efavirenz führt oftmals zum Auftreten von Hautausschlägen, Fettstoffwechselstörungen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, wobei letztere der häufigste Grund für einen Therapieabbruch sind (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012). PI haben im Vergleich zu NNRTI eine höhere Resistenzbarriere, jedoch besteht insbesondere bei Risikopatienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (<sup>30</sup>Friis-Moller, Ninaet al. 2007). Auch eine Erhöhung der Blutfettwerte (<sup>31</sup>Nolan, David 2003;<sup>32</sup>Feeney, Eoin R.et al. 2011) und gastrointestinale Nebenwirkungen (<sup>33</sup>Malan, Niolet al. 2010) gelten als typische Nebenwirkungen von PI. Abgesehen von Lopinavir/r (Kaletra®), das bereits ko-formuliert verfügbar ist, ist bei allen anderen Proteaseinhibitoren die zusätzliche Einnahme - durch eine weitere Tablette - eines pharmakokinetischen Boosters notwendig. Auch hier verursacht der pharmakokinetische Booster Wechselwirkungen mit einigen relevanten Medikamenten und beschränkt die Anwendung von PI. Durch die höhere Anzahl an Pillen, die bei einer PI-basierten ART einzunehmen sind, wird von den Patienten ein hohes Maß an Therapietreue verlangt. Beide Substanzklassen, NNRTI und PI, als „3rd Agents“ interagieren mit Cytochrom-P450-Isoenzymen, was beispielsweise auch die Therapie einer Hepatitis-C-Koinfektion beeinträchtigt.

Dolutegravir weist nach heutigem Wissensstand eine höhere Resistenzbarriere auf als andere Integraseinhibitoren (<sup>34</sup>Hightower, Kendra E.et al. 2011). Auch Kreuzresistenzen sind weniger ausgeprägt (<sup>35</sup>Kobayashi, Masanoriet al. 2011). Der Mehrzahl der Patienten mit bestehenden Resistenzen gegenüber Raltegravir bzw. Elvitegravir steht durch eine Therapieumstellung auf Dolutegravir eine wirksame Therapieoption zur Verfügung. Dies wurde in den Zulassungsstudien VIKING-PILOT, VIKING-3 und VIKING-4 gezeigt (<sup>36</sup>ViiV Healthcare GmbH 2012;<sup>37</sup>ViiV Healthcare GmbH 2013;<sup>38</sup>ViiV Healthcare GmbH 2013).

Dolutegravir bietet gegenüber Raltegravir den Vorteil der einmal täglichen Einnahme (Raltegravir: zweimal täglich). Patienten haben unterschiedliche Präferenzen wie sie ihre

Medikamente einnehmen möchten, daher stellt es für den Einzelnen einen relevanten Vorteil dar, wenn es keine Einschränkungen gibt bzgl. der Einnahme mit oder ohne Mahlzeiten, wie es für Patienten ohne INI-Resistenzen mit Dolutegravir der Fall ist (<sup>19</sup>ViiV Healthcare 2013). Desweiteren wird die Resorption von Dolutegravir durch gleichzeitige Einnahme zu Mahlzeiten erhöht (<sup>39</sup>Song, Ivyet al. 2012), so dass für Patienten mit INI-Resistenzen in Zusammenhang mit der zweimal täglichen Dosierung eine Einnahme zu den Mahlzeiten empfohlen wird. Auch die gleichzeitige Einnahme eines Boosters ist nicht notwendig, durch die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dolutegravir ist folglich mit weniger Wechselwirkungen zu rechnen.

Dolutegravir vereint daher die überzeugende Wirksamkeit mit zugleich besonders schnellem Wirkeintritt und Verträglichkeit (siehe ausführliche Darstellung Studienergebnisse in Modul 4) eines Integrasehemmers mit einer höheren Resistenzbarriere als die bereits verfügbaren Vertreter dieser Klasse (<sup>40</sup>Messiaen, P.et al. 2013). Darüber hinaus weisen die Studienergebnisse darauf hin, dass Dolutegravir selbst bei vorliegenden Integraseresistenzen noch eingesetzt werden kann.

Die Relevanz der genannten Eigenschaften konnte in einer Studie zur Ermittlung von Patientenpräferenzen mithilfe der Discrete-Choice-Methode bestätigt werden. Die Studie ergab, dass Therapieoptionen, die zu einer raschen Absenkung der Viruslast sowie einem schnellen Anstieg der CD4 Zellzahlen führen, von Patienten signifikant präferiert wurden. Auch die Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere solcher, die als besonders einschränkend wahrgenommen werden sowie die Vermeidung langfristiger Gesundheitsprobleme wie Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankungen ist für Patienten bei der Wahl zwischen verschiedenen Therapieoptionen besonders entscheidend. (<sup>19</sup>ViiV Healthcare 2013)

Nachfolgende Tabelle 3-6 stellt dar, inwieweit Dolutegravir den therapeutischen Bedarf der antiretroviralen Therapie decken kann.

Tabelle 3-6: Vorteile von Dolutegravir gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie

Substanzklasse	Vorteile Dolutegravir
<b>INI</b>	
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• höhere Resistenzbarriere</li> <li>• weniger Kreuzresistenzen</li> </ul>
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Raltegravir in der SAILING-Studie bei vorbehandelten Patienten</li> <li>• einmal tägliche Einnahme (dagegen Raltegravir: zweimal täglich)</li> </ul>
Elvitegravir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme unabhängig von Nahrungsaufnahme (Patienten ohne INI-Resistenzen)</li> <li>• keine zusätzliche Einnahme eines Boosters oder PI notwendig (weniger Wechselwirkungen)</li> </ul>
<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber</li> </ul>

	<p>Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil in der SINGLE-Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schnellere Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze</li> <li>• höhere Resistenzbarriere</li> <li>• geringere Nebenwirkungen (z.B. Hautausschlag, Fettstoffwechsel, neuropsychiatrisch unter Efavirenz)</li> <li>• weniger Medikamenteninteraktionen ( da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)</li> </ul>
<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber geboostertem Darunavir in der FLAMINGO-Studie</li> <li>• schnellere Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze</li> <li>• keine zusätzliche Einnahme eines Boosters notwendig (weniger Wechselwirkungen)</li> <li>• geringere Anzahl einzunehmender Pillen (u.U. Einfluss auf Therapietreue)</li> <li>• keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko wie unter PI</li> <li>• weniger gastro-intestinale Nebenwirkungen als unter geboostertem Darunavir</li> <li>• weniger Medikamenteninteraktionen ( da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)</li> </ul>

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz einer Vielzahl bereits existierender pharmakologischer Therapien von HIV die Situation durch die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe weiter verbessert werden kann. Insbesondere das Auftreten von Resistenzen macht häufig einen Therapiewechsel notwendig und zeigt den Bedarf an neuen Substanzen mit geringerem Resistenzrisiko bei besserer Verträglichkeit. In Hinblick auf Aspekte bzgl. der Adhärenz besitzen vor allem Medikamente mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und einfacher Einnahme große Bedeutung für den Therapieerfolg.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

HIV-Infektionen gehören zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, die regelmäßig vom Robert-Koch-Institut veröffentlicht werden. Die jeweiligen Infektionsepidemiologischen Jahrbücher sowie die Epidemiologischen Bulletins, insbesondere das zum Welt-AIDS-Tag im Dezember, stellen eine solide Datenbasis zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dar. Seit 2013 werden nicht mehr die Zahlen des jeweils laufenden Jahres, sondern des Vorjahres angegeben. Dies führt dazu, dass für das Jahr 2013 noch keine Schätzungen vorliegen – somit bilden die Zahlen von 2012 die aktuelle Datenbasis für die Prävalenz.

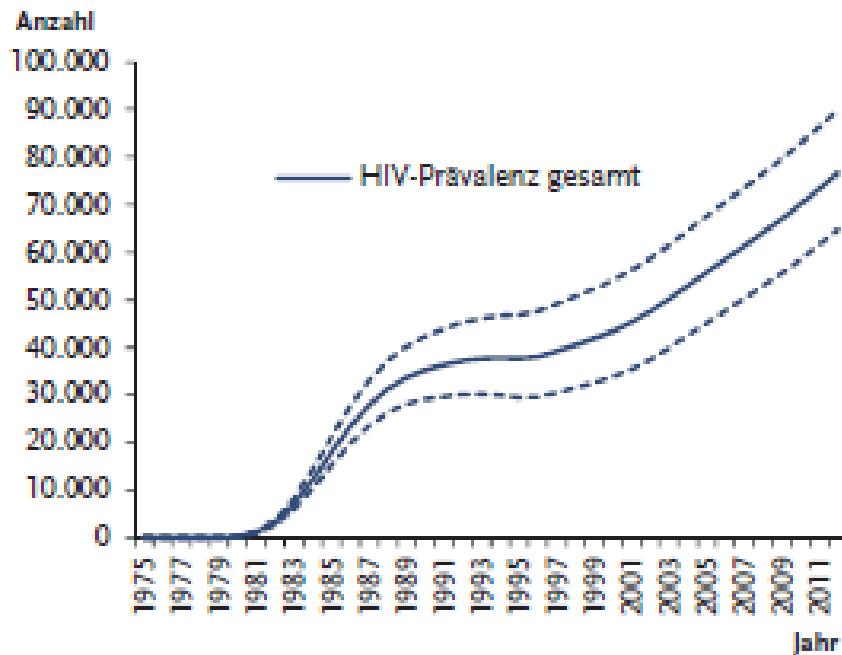


Abbildung 3-4: Geschätzte Prävalenz 1975 bis 2012 der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten (ohne Hämophile/Transfusionsempfänger und perinatal infizierte Kinder) (Quelle: <sup>41</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012)

Die Zahlen zur Prävalenz sind in Tabelle 3-7 für die vergangenen Jahre aufgeführt. Die Angaben wurden bis 2012 jährlich aus den aktuellen Informationen geschätzt, die zum Stichtag zur Verfügung standen. Die Daten sind nicht im Sinne einer kontinuierlichen Fortschreibung zu interpretieren, sondern wurden jährlich neu aufgrund aktueller Meldungen und Methoden berechnet. Ein Vergleich zwischen den Angaben zu den verschiedenen Jahren ist daher nur eingeschränkt möglich, insbesondere das Ableiten von Zu- oder Abnahmen aufgrund der jährlichen Veränderungen.

Trotz dieser Einschränkungen hinsichtlich der Interpretation sind der Vollständigkeit halber die Zahlen der vergangenen Jahre zusätzlich zu den aktuellen Daten des Jahres 2012 und ein Schätzwert für 2013 in der folgenden Tabelle 3-7 dargestellt.

Die Zahl der Patienten, die in der Bundesrepublik Deutschland 2012 mit dem HI-Virus bzw. AIDS lebten, wurde auf 78.000 geschätzt. Der Anteil der Männer ist mit ca. 80% deutlich höher als derjenige der Frauen. Insgesamt wurden seit Beginn der HIV-Epidemie ca. 94.000 Personen mit HIV infiziert, daran gestorben sind ca. 27.000 Personen.



Tabelle 3-7: Jährliche Prävalenzschätzer für HIV-Infektion/AIDS

	2009	2010	2011	2012	2013*
<b>Patienten, die mit HIV/AIDS leben</b>	67.000 (64.000-70.000)	70.000 (60.000-83.000)	73.000 (66.000-80.000)	78.000 (66.000-91.000)	80.500
<b>Männer</b>	55.000 (52.000-57.500)	57.000 (49.000-68.000)	61.500 (56.000-68.000)	63.000 (53.000-74.000)	kA
<b>Frauen</b>	12.000 (11.700-12.500)	13.000 (11.000-16.000)	11.500 (10.000-13.000)	15.000 (12.000-17.000)	kA
<b>Kinder (&lt; 15 Jahre)</b>	200	200	200	200	kA
<b>Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie</b>	86.500 (84.000-90.000)	91.000 (82.000-103.000)	100.000 (91.000-110.000)	94.000 (84.000-110.000)	kA
<b>Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie</b>	28.000 (kA)	29.000 (27.000-30.000)	27.000 (25.000-30.000)	27.000 (26.000-28.000)	kA

\*Schätzwert für 2013 basierend auf den Angaben des RKI für 2012 (78.000 Patienten in 2012 + 3.000 neu diagnostizierte – 500 Todesfälle); vgl. hierzu auch die Angaben unten zur erwarteten jährlichen Entwicklung über die nächsten 5 Jahre

Abkürzung: kA = keine Angabe

Quellen: <sup>42</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2009; <sup>43</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2010; <sup>44</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011; <sup>41</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012)

Der Anteil an Kindern unter den HIV-Infizierten ist generell sehr gering. Im Folgenden wird daher nicht explizit zwischen Erwachsenen und Kindern unterschieden bzw. die Zahl der Kinder nicht abgezogen, da diese bei der Gesamtbetrachtung, insbesondere mit den breiten Schwankungsintervallen, nicht ins Gewicht fällt.

Nachstehende Grafik zeigt den Verlauf der Inzidenz der HIV-Infektion in Deutschland seit 2001. Während zu Beginn des Jahrtausends noch ein wachsender Anstieg der neu gemeldeten Fälle zu verzeichnen ist, wurde seit etwa 2007 ein Plateau erreicht. Die Zahl der jährlich neu diagnostizierten HIV-Infektionen liegt relativ stabil bei knapp 3.000. Das entspricht einer relativ konstanten Inzidenzrate von ca. 3,5 Infizierten pro 100.000 Einwohner (Männer: ca. 6, Frauen ca. eine Infizierte pro 100.000). Die Altersverteilung der inzidenten Fälle gleicht der Form einer Normalverteilung (s. Abbildung 3-6) mit dem Gipfel bei den 25-29 Jährigen. In dieser Altersgruppe liegen die Inzidenzraten bei ca. 15 (Männer) bzw. 4 (Frauen) pro 100.000.

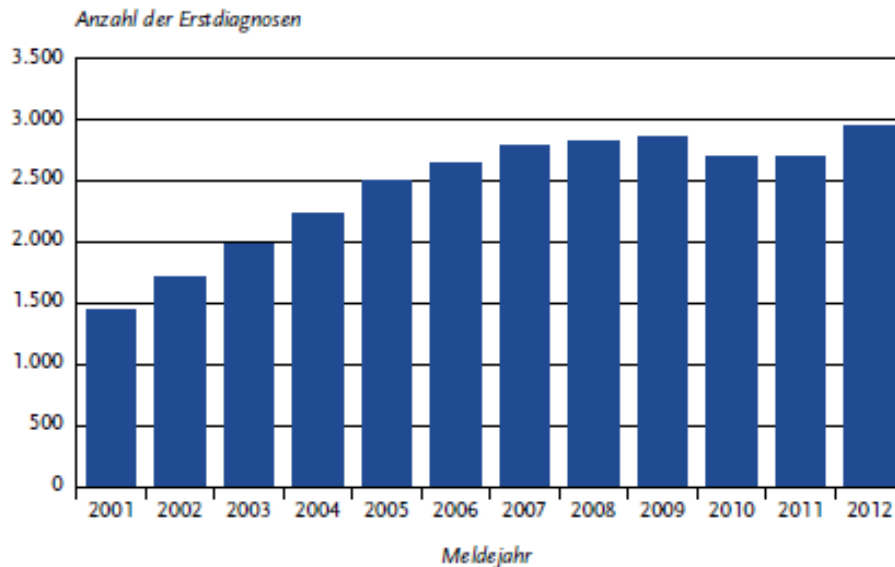


Abbildung 3-5: neu diagnostizierte HIV-Infektionen im Zeitverlauf (Quelle: <sup>45</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012)

Die jährlichen Angaben des RKI zur Inzidenz der HIV-Infektionen sind in Tabelle 3-8 für die Jahre 2009 – 2012 numerisch zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Jährliche Inzidenzen der HIV-Infektionen

	2009	2010	2011	2012
<b>Anzahl inzidenter HIV-Infektionen</b>	2.856	2.918	2.889	2.954
<b>Inzidenz pro 100.000 Einwohner</b>	3,5	3,6	3,5	3,6
<b>Männer</b>	5,9	6,2	6,1	6,2
<b>Frauen</b>	1,1	1,0	1,1	1,1
<b>Inzidenz der 25-29 Jährigen (pro 100.000)</b>				
<b>Männer</b>	15,0	13,2*	15,2	15,3
<b>Frauen</b>	3,6	4,2	3,7	4,0

\* Schätzwert aus grafischer Darstellung

Quellen: <sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2010; <sup>47</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011; <sup>45</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012; <sup>48</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2013)

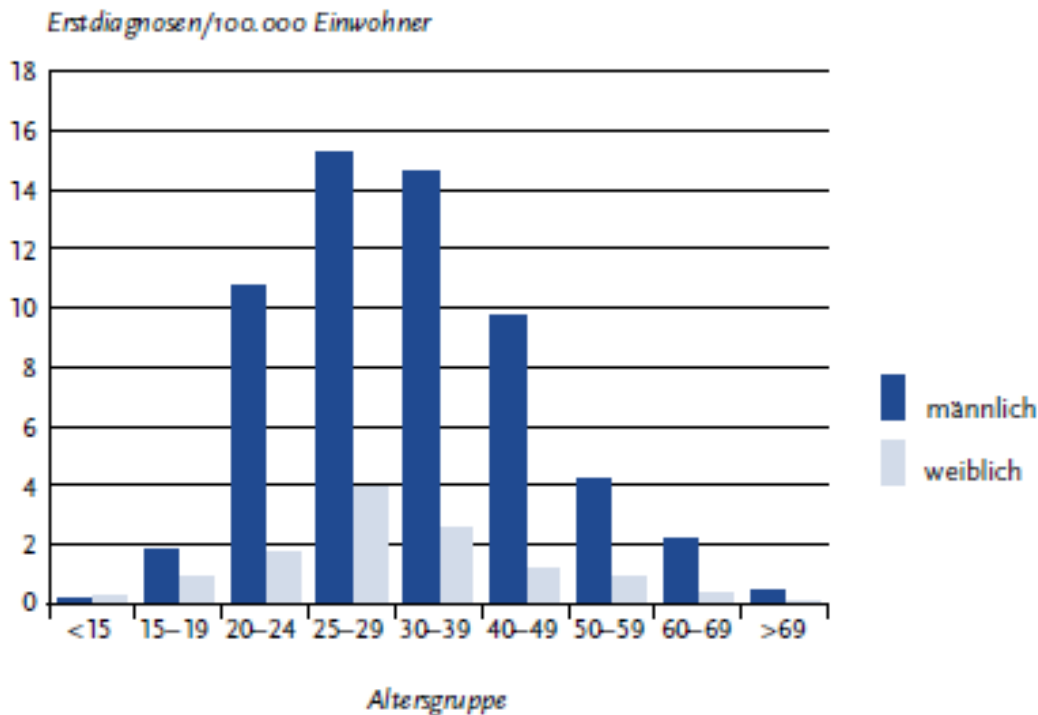


Abbildung 3-6: Inzidenzraten der HIV-Diagnosen für 2012 pro Altersgruppe und Geschlecht (Quelle: <sup>45</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012)

In den Schätzungen vor dem Jahr 2011 war das RKI vereinfachend davon ausgegangen, dass der Zeitpunkt der Diagnose mit dem Zeitpunkt der Infektion übereinstimmt. Seit 2011 wurde eine Schätzmethode angewandt und in den folgenden Jahren weiterentwickelt, die den Infektionszeitpunkt durch Einbeziehen des Stadiums und der CD4-Zellzahl genauer abbildet. Für das Jahr 2012 wurde die Zahl der Infektionen auf 78.000 (66.000 – 91.000) geschätzt. Diese Zahl liegt über derjenigen der letztlich gemeldeten diagnostizierten Fälle (<sup>45</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012), da nicht jede Neuinfektion sofort diagnostiziert wird. Die Gesamtzahl der Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung lag 2012 bei ca. 14.000 (<sup>41</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Zahl der neu diagnostizierten HIV-Infektionen zeigt sich weitestgehend stabil auf einem Niveau von ca. 3.000 Patienten während der letzten Jahre (siehe Tabelle 3-8). Es ist davon auszugehen, dass auch in den nächsten 5 Jahren mit keinen wesentlichen Veränderungen zu rechnen ist. Die Gesamtzahl der HIV-Infizierten erhöhte sich in den letzten Jahren durch die gute Wirksamkeit der verfügbaren ART und damit der geringeren Anzahl an Todesfällen bzw. dem längeren Überleben von HIV-Infizierten. Auch hier gibt es keine Anzeichen, dass sich an dieser Situation in den nächsten 5 Jahren maßgeblich etwas ändern könnte. Angenommen, die Zahl der Todesfälle unter den Patienten mit einer HIV-Infektion bzw. AIDS liegt weiterhin

bei ca. 500 pro Jahr (<sup>41</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012), ergäbe sich bei gleichbleibender Anzahl an Neuinfektionen ein jährlicher Anstieg der Prävalenz um ca. 2.500 Patienten.

Tabelle 3-9 zeigt die angenommene Entwicklung der Zahlen über die nächsten fünf Jahre. Den Überlegungen liegt zugrunde, dass für das Jahr 2013, für das die Zahlen des RKI zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorliegen, eine Prävalenz von 80.500 Patienten (78.000 Patienten in 2012 + 3.000 neu diagnostizierte – 500 Todesfälle) angenommen wird.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenzen und Prävalenzen in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Anzahl Patienten mit neu diagnostizierten HIV-Infektionen	Anzahl Patienten mit HIV-Infektion
2014	3.000	83.000
2015	3.000	85.500
2016	3.000	88.000
2017	3.000	90.500
2018	3.000	93.000

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*</b>
Dolutegravir	54.500 (52.800 – 56.200)	47.415 (45.900 – 48.900)

\* Die Unsicherheit ergibt sich aus der Spannweite des u.g. Anteils der HIV-Patienten unter Therapie (75-80%); gerundete Unsicherheitsgrenzen

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Dolutegravir ist zugelassen für die Behandlung HIV-infizierter Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren – sowohl für ART-vorbehandelte als auch für ART-naive Patienten.

Folgende Schätzung der Patientenzahlen basiert auf der Extrapolation der epidemiologischen Daten des RKI von 2012 auf 2013.

#### **Anzahl der vorbehandelten HIV-Patienten:**

Im Jahr 2013 lebten in Deutschland ca. 66.500 Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion. Dieser Schätzung liegen folgende Angaben zugrunde: 80.500 HIV-Infizierte, abzüglich 14.000 Nicht-Diagnostizierte. Die Zahl der nicht-diagnostizierten (aber infizierten) HIV-Patienten wird den Angaben des RKI der Jahre 2011 und 2012 (jeweils 14.000) entnommen (<sup>44</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011;<sup>41</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012). Nach Angaben des RKI befinden sich ca. 75-80% der diagnostizierten HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie(<sup>49</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011). Dies führt zu einem Schätzwert von ca. 51.500 Patienten in der Zielpopulation der vorbehandelten HIV-Patienten.

#### **Anzahl ART-nicht vorbehandelter HIV-Patienten, für die eine ART-Behandlung in Betracht kommt:**

Jährlich werden ca. 3.000 HIV-Infektionen neu diagnostiziert (s. Abschnitt 3.2.3). Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Anzahl der HIV-Patienten, die eine ART-Initialtherapie erhalten, analog verhält. Dieser Ansatz geht konform mit den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu Rilpivirin bzw. der Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir im selben Anwendungsgebiet bei der Therapie ART-nicht vorbehandelter HIV-Patienten (<sup>15</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012;<sup>50</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Der Effekt durch die im Jahr 2008 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-

Infektion (<sup>10</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012), nach der ein früherer Beginn einer ART indiziert ist und der eine zwischenzeitliche Erhöhung der ART-Beginner nach sich zog, kann mittlerweile als vernachlässigbar angesehen werden.

Zusammen ergeben sich somit ca. 54.500 Patienten in der Zielpopulation, für die eine Behandlung mit Dolutegravir grundsätzlich in Frage kommt. Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf der o.g. Quelle des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und der Bevölkerungsstatistik des aktuellen Zensus von 2011 (<sup>51</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012;<sup>52</sup>Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2013). Demnach sind 69.637.000 der 80.219.695 in Deutschland lebenden Menschen gesetzlich krankenversichert. Das entspricht einem Anteil von 87%, was zu einer Anzahl von 47.415 Patienten in der Zielpopulation von Dolutegravir führt.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dolutegravir	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	erheblich	2.610
Dolutegravir	Vorbehandelte Erwachsene ohne vorliegende INI-Resistenzen (entspricht 85% aller ART-Vorbehandelten)	erheblich	38.084
Dolutegravir	Vorbehandelte Erwachsene mit vorliegenden INI-Resistenzen (entspricht 15% aller ART-Vorbehandelten)	erheblich	6.721

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Zahl der nicht vorbehandelten Patienten in der GKV ergibt sich aus den 3.000 jährlich neu diagnostizierten HIV-Infizierten, von denen ca. 87% gesetzlich krankenversichert sind:

$$0,87 \times 3.000 = 2.610$$

Antiretroviral vorbehandelt sind ca. 51.500 HIV-Patienten (vgl. Abschnitt 3.2.4), ca. 44.805 davon sind gesetzlich krankenversichert (87%):

$$0,87 \times 51.500 = 44.805$$

Diese 44.805 vorbehandelten GKV-Patienten teilen sich wiederum auf in einen Anteil mit vorliegenden INI-Resistenzen sowie in einen Anteil ohne vorliegende INI-Resistenzen (6.721 vs. 38.084 – entspricht 15% bzw. 85% der vorbehandelten GKV-Patienten). Diese Anteile von 15% und 85% der Patienten mit bzw. ohne INI-Resistenzen ergeben sich als Schätzungen im Ergebnis einer eigens dafür durchgeführten epidemiologischen Studie, die im Folgenden kurz beschrieben wird:

ViiV Healthcare hat in Kooperation mit zwei Institutionen und ihren jeweiligen HIV-Patientendatenbanken; der AREVIR-Datenbank der Virologie der Universität zu Köln und der MIB-Datenbank des Medizinischen Infektiologiezentrums Berlin, eine retrospektive epidemiologische Studie durchgeführt (streng genommen eine retrolektive, prospektive epidemiologische Datenbankstudie). Ein ausführliches Studienprotokoll sowie ein Ergebnisbericht sind im Anhang beigefügt (<sup>53</sup>ViiV Healthcare GmbH 2013; <sup>54</sup>ViiV Healthcare GmbH 2013).

Die epidemiologische Studie hatte zum Ziel, die möglichen Therapieoptionen von antiretroviral vorbehandelten HIV-Infizierten bei Therapieumstellung zu untersuchen – in Abhängigkeit von der Vortherapie und dem aktuellen Therapiestatus des Patienten.

Die AREVIR-Datenbank beinhaltet mittlerweile Daten von 11.561 Patienten unter antiretroviraler Therapie und wird aus zwei Projekten gespeist: Die Analyse genotypischer HIV-Daten in Korrelation zum klinischen Verlauf und die RESINA-Studie zur Analyse von HIV-Primärresistenzen bei Patienten zu Beginn der ersten antiretroviralen Therapie in Korrelation zum jeweiligen Therapieverlauf. Diese RESINA-Studie läuft in verschiedenen Evolutionsstufen seit 2001 und erfasst Daten von nunmehr 3.200 HIV-Patienten aus Nordrhein-Westfalen. Die Patientendaten werden seit der ersten antiretroviralen Therapie gesammelt. Die RESINA Kohorte ist repräsentativ für die deutschen HIV-Patienten (<sup>55</sup>Oette, M.et al. 2007).

Die Berliner Qualitätssicherungs-Dokumentationsdatenbank enthält Daten von 2.876 Patienten. Im Rahmen dieser Datenbank wird von mehreren Berliner Schwerpunktpraxen der Verlauf von Behandlung, Therapie und Therapieumstellung aufgrund der entsprechenden Laboranforderungen seit Anfang 2008 erfasst. Die Überschneidung der Strukturen zur Kölner Datenbank ist hoch. Da hier Patienten ohne Vorselektion von mehreren Zentren erfasst werden, kann auch hier von einer ausreichenden Repräsentativität ausgegangen werden.

Durch die weitestgehend identische Datenstruktur beider Datenbanken und einer einheitlichen, durch das Studienprotokoll vorgegebenen Studiendurchführung und Methodik der Ausführung, ergab sich die Möglichkeit, die zur Beantwortung der Studienfragestellung abzuleitenden Charakteristika und Schätzwerte sowohl zunächst separat zu betrachten, als auch zusätzlich einer gemeinsamen Auswertung zuzuführen. Durch den Zugriff auf diese beiden großen und langfristig geführten Patienten-Datenbanken ist eine geeignete Basis für die Repräsentativität der Studienergebnisse gegeben.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde auf Basis der dokumentierten Resistenztests pro Substanz für jeden Patient ein GSS-Wert (Genotypic Sensitivity Score) bzgl. der erwarteten Wirksamkeit berechnet. Ein Wert von 0 bedeutet die komplette Unwirksamkeit einer Substanz, ein Wert von 1 volle Wirksamkeit. Für Kombinationen von antiretroviralen Substanzen werden die einzelnen Werte addiert und gelten ab einem GSS von 3 als ausreichende Therapieoption. Während die Werte der NRTI und NNRTI mit dem Faktor 1 in die Berechnung des Scores einfließen, wird für PI der Faktor 1,5 angewandt, da eine höhere Wirksamkeit und Resistenzbarriere für PI angenommen wird. Die Kombination von PI + INI wird bereits ab einem GSS-Wert ab 2,5 als voll wirksam eingestuft. Da für INI generell nur unzureichende Daten zu Resistenztests vorliegen (sehr wenige Integrase-Resistenztests durchgeführt, u.a. da diese erst seit Beginn 2013 in der GKV erstattungsfähig geworden sind), wird für INI ein sehr konservativer Ansatz angewandt: Jeder Patient, der in der Vortherapie jemals einen INI verabreicht bekommen hatte, wird als resistent gegenüber der Klasse der INI gewertet. INI gelten nach dieser Definition daher nur in den Fällen als Option, bei denen keine INI in der Vortherapie gegeben wurden („INI-naive Patienten“).

Dieser konservative Ansatz führt zu dem Ergebnis, dass die Kombination von zwei NRTI mit einem INI bei 16,1% (Kölner Datenbank) bzw. 28,2% (Berliner Datenbank) nicht als ausreichende Therapieoption anzusehen ist. Die Diskrepanz zwischen den beiden Datenbanken lässt sich durch regionale Unterschiede in der Versorgung erklären sowie – vermutlich zum geringeren Teil – durch Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven. Dieser Anteil von 16,1% bis 28,2% stellt aufgrund des konservativen Vorgehens sicherlich eine Überschätzung des tatsächlichen Anteils dar. Für die hier darzulegende Bestimmung der Patientenzahl wurde der Anteil der Patienten, für die INI keine Therapieoption bedeuten, auf 15% festgelegt. Diese 15% stellen einen realistischen, jedoch immer noch konservativen Schätzwert im Ergebnis dieser Studie dar. Dieser liegt nahe am Wert der Kölner Datenbank, da diese die größere Datenbasis bildet und außerdem den erhöhten Repräsentativitätsnachweis beinhaltet (<sup>55</sup>Oette, M. et al. 2007). Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass mindestens für 85% aller vorbehandelten Patienten ein INI eine wirksame Therapieoption darstellt, also auch Dolutegravir für diese Patienten eine wirksame Option für eine individualisierte Therapie ist.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und*



*Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung der Erkrankung / Charakterisierung der Zielpopulation / Therapeutischer Bedarf:**

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Des Weiteren finden weitere Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

### **Prävalenz / Inzidenz / Anzahl der Patienten:**

Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen für die Erkrankung generell sowie für die Größe der Zielpopulation und der Population mit Zusatznutzen wurden Daten des Robert-Koch-Instituts herangezogen. Die Daten des RKI basieren auf den kontinuierlichen Übermittlungen meldepflichtiger Erkrankungen und stellen eine solide Datenbasis für bevölkerungsbezogene epidemiologische Untersuchungen dar. Im jährlich erscheinenden Infektionsepidemiologischen Jahrbuch (<sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2010;<sup>47</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011;<sup>45</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012;<sup>48</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2013) sowie den regelmäßig veröffentlichten Epidemiologischen Bulletins – insbesondere zum Welt-AIDS-Tag (<sup>42</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2009;<sup>43</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2010;<sup>44</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011;<sup>41</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012) – sind Angaben zum zeitlichen Verlauf der HIV-Infektion sowie geschlechts- und altersspezifische Unterschiede berichtet.

Zusätzlich wurden bisherige Dossiers (<sup>56</sup>Gilead Sciences GmbH 2012;<sup>57</sup>Gilead Sciences GmbH 2012;<sup>58</sup>Gilead Sciences GmbH 2013;<sup>59</sup>Gilead Sciences GmbH 2013) der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im HIV-Bereich auf zusätzliche Quellen überprüft. Dortige Angaben basierten ebenfalls auf Daten des RKI und wurden vom G-BA in dieser

Weise akzeptiert (<sup>15</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012;<sup>50</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012;<sup>60</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

Für die Beschreibung der Subgruppen der ART-Vorbehandelten mit bzw. ohne INI-Resistenzen wurde zudem eine retrospektive epidemiologische Studie durchgeführt, die repräsentativ für Deutschland ist. Für die Beschreibung dieser Studie siehe Abschnitt 3.2.5.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

#### Referenzliste

1. Barre-Sinoussi, F., Chermann, Jean Claude, Rey, Fran, Nugeyre, Marie Therese, Chamaret, Sophie, Gruest, Jacqueline, Dauguet, Charles, Axler-Blin, Charles, Vezinet-Brun, F., and Rouzioux, Christine. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 868-871. 1983. American Association for the Advancement of Science.
2. Gallo, Robert C., Sarin, Prem S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, Marjorie, Richardson, Ersell, Kalyanaraman, V. S., Mann, Dean, Sidhu, Gurdip D., Stahl, Rosalyn E., and Zolla-Pazner, Susan. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 865-867. 1983. American Association for the Advancement of Science.
3. Hoffmann, C. and Rockstroh, J. K. HIV 2012. Medizin Fokus Verlag Hamburg. 2012. (eingesehen am 27-6-2013)
4. Swanson, Cheryl E., Tindall, Brett, and Cooper, David A. Efficacy of zidovudine treatment in homosexual men with AIDS-related complex: factors influencing development of AIDS, survival and drug intolerance. *Aids* 8, 625-634. 1994. LWW.
5. Fischl, Margaret A., Richman, Douglas D., Causey, Dennis M., Grieco, Michael H., Bryson, Yvonne, Mildvan, Donna, Laskin, Oscar L., Groopman, Jerome E., Volberding, Paul A., and Schooley, Robert T. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 262, 2405-2410. 1989. Am Med Assoc.
6. Lepri, A. Cozzi, Sabin, C. A., Phillips, A. N., Lee, C. A., Pezzotti, P., Rezza, G., and The Italian, Seroconversion Study. The rate of CD4 decline as a determinant of

- progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. *Epidemiology and Infection*, 369-376. 1998. JSTOR.
7. Rosenberg, Philip S. and Goedert, James J. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. *Aids* 8, 803-810. 1994. LWW.
  8. Pezzotti, Patrizio, Phillips, Andrew N., Dorrucchi, Maria, Lepri, Alessandro Cozzi, Galai, Noya, Vlahov, David, and Rezza, Giovanni. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ: British Medical Journal* 313, 583. 1996. BMJ Group.
  9. Babiker, A., Darby, S., De Angelis, D., Kwart, D., Porter, K., Beral, V., Darbyshire, J., Day, N., Gill, N., and Coutinho, R. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 355, 1131-1137. 2000. LANCET LTD.
  10. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) and österreichische AIGS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) und österreichische AIGS-Gesellschaft . 22-2-2012. (eingesehen am 17-12-2013)
  11. Sterling, Timothy R., Lyles, Cynthia M., Vlahov, David, Astemborski, Jacquie, Margolick, Joseph B., and Quinn, Thomas C. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *Journal of Infectious Diseases* 180, 666-672. 1999. Oxford University Press.
  12. Napravnik, Sonia, Poole, Charles, Thomas, James C., and Eron Jr, Joseph J. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 31, 11-19. 2002. LWW.
  13. Donnelly, C. A., Bartley, L. M., Ghani, A. C., Le Fevre, A. M., Kwong, G. P., Cowling, B. J., Van Sighem, A. I., De Wolf, F., Rode, R. A., and Anderson, R. M. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine* 6, 170-178. 2005. Wiley Online Library.
  14. Sterling, Timothy R., Vlahov, David, Astemborski, Jacquie, Hoover, Donald R., Margolick, Joseph B., and Quinn, Thomas C. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *New England Journal of Medicine* 344, 720-725. 2001. Mass Medical Soc.
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Rilpivirin vom 5. Juli 2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
  16. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 12-2-2013. (eingesehen am 16-12-2013)

17. Kaufmann, Gilbert R., Elzi, Luigia, Weber, Rainer, Furrer, Hansjakob, Giulieri, Stefano, Vernazza, Pietro, Bernasconi, Enos, Hirschel, Bernard, and Battegay, Manuel. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *Aids* 25, 441-451. 2011. LWW.
18. Hall, H. Irene, Holtgrave, David R., and Maulsby, Catherine. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *Aids* 26, 893-896. 2012. LWW.
19. ViiV Healthcare. Evaluation of Patient Satisfaction With HIV Therapy - A Multicentre European Study: Germany (Preliminary Report OXO 0018-0474). 2013. (eingesehen am 9-1-2014)
20. Fachinformation Raltegravir (Isentress®). 2013. MSD Sharp & Dohme GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
21. Fachinformation Stribild®. 2013. Gilead Sciences GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
22. Fach- und Gebrauchsinformation Elvitegravir (Vitekta®). 2013. Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 17-12-2013)
23. Lennox, Jeffrey L., DeJesus, Edwin, Lazzarin, Adriano, Pollard, Richard B., Madruga, Jose Valdez Ramalho, Berger, Daniel S., Zhao, Jing, Xu, Xia, Williams-Diaz, Angela, and Rodgers, Anthony J. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* 374, 796-806. 2009. Elsevier.
24. Lennox, Jeffrey L., DeJesus, Edwin, Berger, Daniel S., Lazzarin, Adriano, Pollard, Richard B., Madruga, Jose Valdez Ramalho, Zhao, Jing, Wan, Hong, Gilbert, Christopher L., and Tepler, Hedy. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 55, 39-48. 2010. LWW.
25. Sax, Paul E., DeJesus, Edwin, Mills, Anthony, Zolopa, Andrew, Cohen, Calvin, Wohl, David, Gallant, Joel E., Liu, Hui C., Zhong, Lijie, and Yale, Kitty. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *The Lancet* 379, 2439-2448. 2012. Elsevier.
26. Eron, Joseph J., Young, Benjamin, Cooper, David A., Youle, Michael, DeJesus, Edwin, Andrade-Villanueva, Jaime, Workman, Cassy, Zajdenverg, Roberto, F+ñtkenheuer, Gerd, and Berger, Daniel S. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *The Lancet* 375, 396-407. 2010. Elsevier.

27. Serrao, Erik, Odde, Srinivas, Ramkumar, Kavya, and Neamati, Nouri. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of. *Retrovirology* 6, 25. 2009. BioMed Central Ltd.
28. Tang, Michele W. and Shafer, Robert W. HIV-1 Antiretroviral Resistance. *Drugs* 72, e1-e25. 2012. Springer.
29. Frentz, Dineke, Boucher, C. A., and Van De Vijver, D. A. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDS Rev* 14, 17-27. 2012.
30. Friis-Moller, Nina, Reiss, Peter, Sabin, Caroline A., Weber, Rainer, Monforte, A. D., El-Sadr, Wafaa, De Wit, Stephane, Kirk, Ole, Fontas, Eric, and Law, Matthew G. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *New Engl J Med* 356, 1723-1735. 2007. MASSACHUSETTS MEDICAL SOC.
31. Nolan, David. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 63, 2555-2574. 2003. Springer.
32. Feeney, Eoin R. and Mallon, Patrick WG. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *The open cardiovascular medicine journal* 5, 49. 2011. Bentham Science Publishers.
33. Malan, Niel, Su, Jun, Mancini, Marco, Yang, Rong, Wirtz, Victoria, Absalon, Judith, McGrath, Donnie, and for the CASTLE Study Team. Gastrointestinal tolerability and quality of life in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: data from the CASTLE study. *AIDS care* 22, 677-686. 2010. Taylor & Francis.
34. Hightower, Kendra E., Wang, Ruolan, DeAnda, Felix, Johns, Brian A., Weaver, Kurt, Shen, Yingnian, Tomberlin, Ginger H., Carter, H. Luke, Broderick, Timothy, and Sigethy, Scott. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55, 4552-4559. 2011. Am Soc Microbiol.
35. Kobayashi, Masanori, Yoshinaga, Tomokazu, Seki, Takahiro, Wakasa-Morimoto, Chiaki, Brown, Kevin W., Ferris, Robert, Foster, Scott A., Hazen, Richard J., Miki, Shigeru, and Suyama-Kagitani, Akemi. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55, 813-821. 2011. Am Soc Microbiol.
36. ViiV Healthcare GmbH. A phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance (ING112961 clinical study report cohort II week 48). 2012. (eingesehen am 15-4-2013)
37. ViiV Healthcare GmbH. A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1 infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen (ING112574 clinical study report week 48). 2013. (eingesehen am 12-12-2013)

38. ViiV Healthcare GmbH. A Phase III Randomized, Double-blind Study to Demonstrate the Antiviral Activity of Dolutegravir (DTG) 50 mg Twice Daily Versus Placebo Both Co-Administered with a Failing Antiretroviral Regimen over Seven Days, followed by an Open Label Phase with All Subjects Receiving DTG 50 mg Twice Daily co-administered with an Optimised Background Regimen (OBR) in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor Therapy-Experienced and Resistant, Adults: ING116529 Day 8 Primary Analysis. 2013. (eingesehen am 26-6-2013)
39. Song, Ivy, Borland, Julie, Chen, Shuguang, Patel, Parul, Wajima, Toshihiro, Peppercorn, Amanda, and Piscitelli, Stephen C. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56, 1627-1629. 2012. *Am Soc Microbiol*.
40. Messiaen, P., Wensing, A. M., Fun, A., Nijhuis, M., Brusselaers, N., and Vandekerckhove, L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8, e52562. 2013.
41. Robert Koch Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin*. Zum Welt-AIDS-Tag 2012. 26. November 2012. Nr 47. 26-11-2012. (eingesehen am 30-4-2013)
42. Robert Koch Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin*. Zum Welt-AIDS-Tag 2009. 30. November 2009. Nr 48. 30-11-2009. (eingesehen am 26-3-2013)
43. Robert Koch Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin*. Zum Welt-AIDS-Tag 2010. 22. November 2010. Nr 46. 22-11-2010. (eingesehen am 26-9-2013)
44. Robert Koch Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin*. Zum Welt-AIDS-Tag 2011. 21. November 2011. Nr 46. 21-11-2011. (eingesehen am 26-9-2013)
45. Robert Koch Institut (RKI). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011*. Datenstand: 1. März 2012. Berlin. 1-3-2012. (eingesehen am 17-12-2013)
46. Robert Koch Institut (RKI). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2009*. Datenstand: 1. März 2010. Berlin. 1-3-2010. (eingesehen am 17-12-2013)
47. Robert Koch Institut (RKI). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2010*. Datenstand: 1. März 2011. Berlin. 1-3-2011. (eingesehen am 17-12-2013)
48. Robert Koch Institut (RKI). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2012*. Datenstand: 1. März 2013. Berlin. 1-3-2013. (eingesehen am 17-12-2013)
49. Robert Koch Institut (RKI). *Epidemiologisches Bulletin*. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. 30. Mai 2011. Nr 21. 30-5-2011. (eingesehen am 17-12-2013)

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Juli 2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
51. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
52. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht, Alter, Staatsangehörigkeit, Familienstand und Religionszugehörigkeit. Dezember 2013. Bad Ems. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)
53. ViiV Healthcare GmbH. Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten - eine retrospektive anonymisierte epidemiologische Studie basierend auf zwei regionalen Patientendatenbanken. Studienprotokoll. Version 1.5 vom 28. Mai 2013. 28-5-2013. (eingesehen am 17-12-2013)
54. ViiV Healthcare GmbH. Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten. Ergebnisbericht vom 25.10.2013. 25-10-2013. (eingesehen am 17-12-2013)
55. Oette, M., Kaiser, R., Däumer, M., Fätkenheuer, G., Rockstroh, J. K., Knechten, H., Mitrenga, D., Beerenwinkel, N., Sagir, A., and Pfister, H. Epidemiologie der primären Medikamentenresistenz bei chronisch HIV-Infizierten in Nordrhein-Westfalen 2001-2005. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift 132, 977-982. 2007. -© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart-À New York.
56. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Rilpivirin (Edurant). Modul 3A. Stand 15.01.2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
57. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera). Modul 3A. Stand 05.01.2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
58. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Elvitegravir/Combicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild). Modul 3A. Stand 14.06.2013. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)
59. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Elvitegravir/Combicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild). Modul 3B. Stand 14.06.2013. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Dezember 2013. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*



Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich einmal täglich 1 Filmtablette à 50mg	365	1
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg	365	1
Darunavir + Ritonavir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich Darunavir: einmal täglich 1 Filmtablette à 800mg  Ritonavir: einmal täglich 1 Filmtablette à 100mg	365	1
Raltegravir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg	365	1
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich einmal täglich 1 Filmtablette à 50mg (ohne vorliegende INI-Resistenzen) zweimal täglich 1 Filmtablette à 50mg (bei vorliegenden INI-Resistenzen)	365	1
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg	365	1
Darunavir + Ritonavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich Darunavir:	365	1

(zweckmäßige Vergleichstherapie)		zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg  Ritonavir: zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg:		
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich Atazanavir: einmal täglich 1 Hartkapsel à 300 mg  Ritonavir: einmal täglich 1 Filmtablette à 100mg:	365	1
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für Dolutegravir (Tivicay®) entspricht die Zielpopulation der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Wie unter 3.1.1 diskutiert, wird die Nutzenbewertung für Kinder und Jugendliche in Modul 4 jedoch nicht eigens dargestellt. Zu erwähnen ist außerdem, dass sich die Dosierung bei vorbehandelten Patienten mit einer INI Resistenz verdoppelt.

Die Behandlung von HIV infizierten Patienten findet kontinuierlich und lebenslänglich statt (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012).

Die Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus von Dolutegravir, Efavirenz, Darunavir, Ritonavir, Raltegravir und Atazanavir wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (<sup>2</sup>Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014;<sup>3</sup>Fachinformation Efavirenz (Sustiva®) 2013;<sup>4</sup>Fachinformation Darunavir (Prezista®) 800 mg 2013;<sup>5</sup>Fachinformation Ritonavir (Norvir®) 2013;<sup>6</sup>Fachinformation Raltegravir (Isentress®) 2013;<sup>7</sup>Fachinformation Atazanavir (Reyataz®) 2013).

Die Darstellung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie vergleichbarer Therapien ist so aufgesetzt, dass ein Vergleich mit den Kosten von Dolutegravir als einzelner

Komponente in einem Regime möglich ist. Dementsprechend liegt der Fokus auf einzelnen Substanzen, genauer „third agents“ und nicht auf kompletten Regimen. (vgl. Abschnitt 3.1.1)

Bei nicht vorbehandelten Patienten sind die in Frage kommenden Substanzen durch die G-BA Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der aus Sicht von ViiV Healthcare vergleichbaren Therapien eindeutig definiert. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten, nämlich die „individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzen oder aufgrund von Nebenwirkungen sowie unter Beachtung der Zulassung“ bedarf jedoch einer Operationalisierung (<sup>8</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Denn aufgrund der Historie des Patienten ist die Auswahl an verbleibenden wirksamen Therapieoptionen deutlich eingeschränkter als bei nicht vorbehandelten Patienten. Daher wurden hier zunächst mithilfe von *TherapyWatch* Paneldaten die häufigsten „third agents“, die in dieser Patientenpopulation verschrieben werden, betrachtet (<sup>9</sup>therapywatch 2013).

*TherapyWatch* ist eine monatliche Erhebung des unabhängigen Marktforschungsinstituts *Research Partnership* die in Deutschland die Patientenakten von ca. 30 von rund 700, für die HIV-Behandlung relevanten Ärzten, erfasst.

Anonymisiert werden Krankheitsparameter (CD4 Zellzahl, Viruslast, Ergebnis HLA-B Tropismus, Resistenzen), Behandlungshistorie (Dauer, Dosierung und Grund für den Therapiewechsel) sowie Angaben zur derzeitigen Behandlung erhoben. Dies lässt die Darstellung verschiedener Therapie-segmente zu. Für die vorliegende Auswertung wurden die daraus hervorgehenden Verordnungsanteile an „third agents“ von 883 vorbehandelten Patienten betrachtet, jedoch ohne solche Patienten bei denen vor allem Vereinfachung der Therapie Grund für die Therapieumstellung war, da dies nicht der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten entspricht. Im Fall von Efavirenz, das sowohl als Einzelsubstanz als auch als Teil eines Kombinationspräparates (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) verfügbar ist, wurden die Verordnungsanteile aufaddiert. Die Kombination aus Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil sowie Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wurden mit niedrigen Verordnungsanteilen von 2,27 bzw. 1,59% nicht in die Berechnung mit aufgenommen. Im nächsten Schritt wurden dann die Jahrestherapiekosten der so identifizierten „third agents“ mit ihren jeweiligen Verordnungsanteilen gewichtet, um die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten einer individuellen antiretroviralen Therapie für vorbehandelte Patienten zu berechnen (vgl. Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der*

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b>			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	50mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 50mg = 0,05g DDD)	0,05g DDD * 365 Tage = 18,25g pro Jahr
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	600mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 0,6g DDD)	0,6g DDD * 365 Tage = 219g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Darunavir: 800mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 800mg = 0,8g DDD)  Ritonavir: 100mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,1g DDD)	Darunavir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr  Ritonavir: 0,1g DDD * 365 Tage = 36,5g pro Jahr
Raltegravir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	400mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)	0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	einmal täglich 1 Filmtablette à 50mg (ohne	0,05g DDD * 365 Tage = 18,25g pro Jahr (ohne vorliegende INI-Resistenzen)

			vorliegende INI-Resistenzen)  zweimal täglich eine Filmtablette à 50mg (bei vorliegenden INI-Resistenzen)	0,1g DDD * 365 Tage = 36,5g pro Jahr (bei vorliegenden INI-Resistenzen)
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	600mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 0,6g DDD)	0,6g DDD * 365 Tage = 219g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Darunavir: 600mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)  Ritonavir: 100mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)	Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage = 438g pro Jahr  Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Atazanavir: 300mg (einmal täglich 1 Hartkapsel à 300 mg = 0,3g DDD)  Ritonavir: 100mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,1g DDD)	Atazanavir : 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5 g pro Jahr  Ritonavir: 0,1g DDD * 365 Tage = 36,5g pro Jahr
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	400mg (zweimal täglich 1 Filmtablette	0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr

			à 400mg = 0,8g DDD)	
--	--	--	------------------------	--

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Da für Dolutegravir noch keine amtliche DDD festgelegt wurde, wurden die Angaben zur Dosierung gemäß der Fachinformation dargestellt: Einmal täglich eine Filmtablette à 50mg = 0,05g DDD für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten sowie für vorbehandelte Patienten ohne vorliegende INI-Resistenzen und zweimal täglich eine Filmtablette à 50mg = 0,1g DDD für vorbehandelte erwachsene Patienten mit vorliegenden INI-Resistenzen (<sup>2</sup>Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014). Dies entspricht dem Vorgehen der Definition der DDD als angenommene tägliche, mittlere Dosis in der Erhaltungstherapie bei Erwachsenen in der Hauptindikation (<sup>10</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) 2013). Konservativ geschätzt, d.h. tatsächlich weisen wohl sogar weniger als 15% der vorbehandelten Patienten eine INI-Resistenz auf (<sup>11</sup>ViiV Healthcare GmbH 2013; <sup>12</sup>ViiV Healthcare GmbH 2013), stellen die vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenz sowie die nicht vorbehandelten Patienten die Hauptindikation dar.

Die DDD-Angaben für Efavirenz, Darunavir, Ritonavir, Raltegravir und Atazanavir wurden der *Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014* entnommen (<sup>13</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) 2014) und zusätzlich mit den Angaben der jeweiligen Fachinformation abgeglichen. Bei Darunavir weicht die offizielle DDD-Angabe von der Dosierung für therapie-naive Patienten ab, dieses wurde in Tabelle 3-14 entsprechend dargestellt. (<sup>4</sup>Fachinformation Darunavir (Prezista®) 800 mg 2013).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten		
Dolutegravir (Tivicay®) (zu bewertendes Arzneimittel)	30 St. TIVICAY 50 mg Filmtabletten 926,36 €	881,12 €
Efavirenz (Sustiva®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3x30 St. SUSTIVA 600mg Filmtabletten 1.264,45 €	1.104,02 €
Darunavir (Prezista®) Ritonavir (Norvir®) (vergleichbare Therapie)	Darunavir: 90 St. PREZISTA 800mg Filmtabletten 2.687,86 €  Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 169,94 €	Darunavir: 2.557,28 € Ritonavir: 160,60 €
Raltegravir (Isentress®) (vergleichbare Therapie)	60 St. ISENTRESS 400mg Filmtabletten 883,36 €	840,16 €
Vorbehandelte erwachsene Patienten		
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	30 St. TIVICAY 50 mg Filmtabletten 926,36 €	881,12 €
Efavirenz (Sustiva®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3x30 St. SUSTIVA 600mg Filmtabletten 1.264,45 €	1.104,02 €
Darunavir (Prezista®) Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmtabletten 975,94 €  Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 169,94 €	Darunavir: 928,35 € Ritonavir: 160,60 €

Atazanavir (Reyataz®) Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2510,60 €  Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 169,94 €	Atazanavir: 2.388,71 € Ritonavir: 160,60 €
Raltegravir (Isentress®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	60 St. ISENTRESS 400mg Filmtabletten 883,36 €	840,16 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde jeweils die größte und wirtschaftlichste Packung gewählt, Importarzneien wurden nicht berücksichtigt. Beispielhaft wird hier die Berechnung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten für Efavirenz (Sustiva®) dargestellt. Diese Berechnung erfolgte analog zu den übrigen Substanzen (<sup>14</sup>Lauer Taxe 2014). Für Dolutegravir wurden die Preise aller Packungen angegeben, so wie sie am 27.01.2014 an die Lauer-Taxe gemeldet wurden.

### **SUSTIVA 600mg Filmtabletten, 3x30 St.**

Die Kosten für SUSTIVA 600mg Filmtabletten, 3x30St. setzen sich laut gemäß Angaben der Lauer Taxe (Stand 01. Januar 2014) wie folgt zusammen:

Der Apothekenabgabepreis beträgt **1.264,45 €** hiervon werden

- 158,63 € Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V ohne Rabatte nach § 130a Abs. 8 SGB V und
- 1,80 € gemäß § 130 SGB V abgezogen.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV von 1.264,45 €- 158,63 €- 1,80 € = **1.104,02 €**

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Darunavir + Ritonavir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Da bei der Anwendung von Dolutegravir, Efavirenz, Darunavir, Raltegravir, Ritonavir, und Atazanavir entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, und dieses auch in den bisherigen Beschlüssen des G-BA zu Edurant®, Eviplera® und Stribild® so dargestellt wurde (<sup>15</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; <sup>16</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; <sup>17</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen (<sup>2</sup>Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014; <sup>3</sup>Fachinformation Efavirenz (Sustiva®) 2013; <sup>4</sup>Fachinformation Darunavir (Prezista®) 800 mg 2013; <sup>5</sup>Fachinformation Ritonavir (Norvir®) 2013; <sup>6</sup>Fachinformation Raltegravir (Isentress®) 2013; <sup>18</sup>Fachinformation Rilvipin (Edurant®) 2012; <sup>7</sup>Fachinformation Atazanavir (Reyataz®) 2013).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-5 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Keine	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Darunavir + Ritonavir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	10.720,29 € (Kosten pro Packung: 881,12 € 30 pro DDD * 365 DDD pro Jahr)	27.979.956,90 € (2610 * 10.720,29 €)
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	4.477,41 € (Kosten pro Packung: 1.104,02 €/90 pro DDD * 365 DDD pro Jahr)	11.686.040,10 € (2.610 * 4.477,41 €)
Darunavir + Ritonavir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	10.371,19 € + 651,32 € = 11.022,51 €  (Darunavir: Kosten pro Packung: 2.557,28 €/90 * 365 DDD pro Jahr)  (Ritonavir: Kosten pro Packung: 160,60 €/90 * 365 DDD pro Jahr)	28.768.751,10 € (2610 * 11.022,51 €)
Raltegravir (vergleichbare Therapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	10.221,95 € (Kosten pro Packung: 840,16 € / 30 * 365 DDD pro Jahr)	26.679.289,50 € (2610 * 10.221,95 €)
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b>			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	10.720,29 € (Kosten pro Packung: 881,12 € 30 * 365 DDD pro Jahr ohne vorliegende INI-Resistenzen)  21.440,59 € (Kosten pro Packung: 881,12	408.271.524,36 € (38.084 * 10.720,29 € ohne vorliegende INI-Resistenzen)  144.102.205,39 € (6721 * 21.440,59 € bei vorliegenden



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

		€15 * 365 DDD pro Jahr bei vorliegenden INI- Resistenzen)	INI-Resistenzen)
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)  Verordnungsanteil: 12,77%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	4.477,41 €(Kosten pro Packung: 1.104,02 €/ 90 * 365 DDD pro Jahr)	25.609.832,56 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)  Verordnungsanteil: 32,67%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	11.294,93 €+ 1.302,64 € = 12.597,57 €  (Darunavir: Kosten pro Packung: 928,35 € / 30 * 365 DDD pro Jahr)  (Ritonavir: Kosten pro Packung: 160,60 €/ 45 * 365 DDD pro Jahr)	184.377.104,29 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)  Verordnungsanteil: 20,78%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	9.687,55 €+ 651,32 €= 10.338,87 € (Atazanavir: Kosten pro Packung: 2.388,71 €/ 90 * 365 DDD pro Jahr)  (Ritonavir: Kosten pro Packung: 160,60 €/ 90 * 365 DDD pro Jahr)	96.241.163,55 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)  Verordnungsanteil: 33,79%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	10.221,95 € (Kosten pro Packung: 840,16 € / 30 * 365 DDD pro Jahr)	154.766.591,78 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Das Vorgehen zur Berechnung der gewichteten Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten wird unter 3.3.1 dargestellt. Die so identifizierten Verordnungsanteile betragen 12,77% für Efavirenz, 32,67% für Darunavir, 20,78% für Atazanavir und 33,79% für Raltegravir.

Im Ergebnis führt dies zu gewichteten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten von **10.288,91 €** pro Patient bzw. **460.994.692,18 €** für die GKV insgesamt (vgl. Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Nach Verordnungsanteilen gewichtete Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten (pro Patient und GKV insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und unter Beachtung der Zulassung  (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	10.288,91 €	460.994.692,18 €

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels, der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der hier dargestellten vergleichbaren Therapien pro Patient und für die GKV insgesamt wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Berechnung der Versorgungsanteile für Dolutegravir orientiert sich an der Einführungsphase von Raltegravir (<sup>19</sup>ViiV Healthcare GmbH 2012), das aus der gleichen Substanzklasse stammt und bei Inverkehrbringung eine vergleichbare Indikation vorwies. Dolutegravir bietet zwar entscheidende Vorteile gegenüber Raltegravir, was bereits anfänglich auf eine stärkere Penetration des Marktes schließen lassen würde, jedoch ist der HIV-Markt heute durch die Einführung zusätzlicher moderner Therapieoptionen als Einzelsubstanz oder Single Tablet Regimen deutlich kompetitiver geworden, während die Zahl an neu diagnostizierten Patienten stabil bleibt (vgl. Abschnitt 3.2.3). Hinzukommt, dass die leicht gestiegene Zahl der antiretroviral behandelten Patienten nicht automatisch auf einen größeren Pool an für eine Umstellung indizierte Patienten schließen lässt. Durch verbesserte Substanzen geht die Rate an Therapieumstellungen zurück und liegt für NNRTI-basierte und PI-basierte Therapien, den häufigsten 3rd agents in der Erstlinientherapie, bei jährlich ca. 25% (<sup>20</sup>Hart, E. et al. 2007; <sup>21</sup>Abgrall, Sophie 2012).

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterliegt anderen Kriterien als die Wahl der geeigneten Therapie im Behandlungsalltag, daher kann nicht vom Einsatz von Efavirenz auf die Entwicklung von Dolutegravir bei nicht vorbehandelten Patienten geschlossen werden. Die „individuelle ART“ als Maßstab zu nehmen, gestaltet sich noch weniger praktikabel, da es sich hier um mehrere Substanzen handelt, die unterschiedlich häufig eingesetzt werden.

In der Fachinformation von Dolutegravir sind in Abschnitt 4.3 abgesehen von möglichen Unverträglichkeiten gegen einen Bestandteil des Präparates selbst, keine Kontraindikationen aufgeführt. Die Zielpopulation wird also nicht durch Kontraindikationen eingeschränkt. Was die Rate von Therapieabbrüchen angeht, wurde bei Patienten im Dolutegravir-Arm ohne INI Resistenz eine Abbruchrate von ca. 13% im Mittel über alle entsprechenden Studien, Studiendauern und Studiendesigns berichtet. In der FLAMINGO-Studie mit open-label Design war die Rate mit 7% deutlich geringer. Das Design der open-label Studie kommt dem Behandlungsalltag näher als eine doppel-blinde Studie. Es ist davon auszugehen, dass die

Abbruchrate außerhalb der Studiensituation jedoch noch geringer sein wird und bei rund 5% liegt. Das ist zum einen darin begründet, dass allein das Studienprotokoll diverse Einschränkungen vorgibt, die bei Nicht-Einhaltung zu einem Therapieabbruch führen, sobald die Substanz zugelassen ist jedoch laut Fachinformation keine Kontraindikation darstellen. Auch können unerwünschte Ereignisse in einem verblindeten Setting und bei einer noch nicht zugelassenen Substanz nicht genau zugeordnet werden. Zuletzt ist ausschlaggebend, dass in der Praxis ein positiver Selektions-Bias vorliegt, indem der Arzt das geeignete Therapie-Regime zusammen mit dem Patienten auswählt, wodurch die Therapietreue steigt, was zu weniger Abbrüchen führt.

Die genannten Faktoren berücksichtigend, ergeben sich für Dolutegravir folgende potenzielle Versorgungsanteile, absolut und relativ zur Zahl der Patienten in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4) betrachtet. Für Ende 2014 wird eine Patientenzahl von 1500 erwartet, was einem Anteil an mit Dolutegravir behandelten Patienten an der GKV-Zielpopulation von 3% entsprechen würde. Ein Jahr später ist die Annahme, dass 2400 Patienten Dolutegravir erhalten, demnach ca. 5%, wenn man davon ausgeht, dass die Zahl der Neuinfektionen, der Nicht-Diagnostizierten sowie der Todesfälle konstant bleibt und die Population damit um rund 2500 Patienten pro Jahr wächst (vgl. Abschnitt 3.2.3). Daraus ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 49.915 Patienten für 2014 und von 52.415 für 2015. Im dritten Jahr nach Launch könnten bereits 4750 Patienten mit Dolutegravir behandelt werden, 9% der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Es wird angenommen, dass 9% der auf Dolutegravir eingestellten Patienten eine vorliegende Integrase-Resistenz aufweisen, im Vergleich zu 14% in der statischen Berechnung, bezogen auf die GKV-Zielpopulation, erscheint dies realistisch. Die doppelte Dosierung für diese Patientenpopulation wird in der Kostenkalkulation berücksichtigt. Der Einfachheit halber erfolgt die Berechnung für die realistischen Jahrestherapiekosten so als ob jeder Patient ab dem ersten Tag des Jahres auf Dolutegravir eingestellt würde.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Auf Basis der oben angenommenen Versorgungsanteile würden sich die Kosten für die Behandlung mit Dolutegravir im Jahr 1 auf 16.691.492,88 € reduzieren. Im zweiten Jahr würden die Kosten demnach 28.044.280,80 € betragen und im dritten Jahr nach Launch 55.504.305,75 €- angenommen die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte bleiben gleich.

Tabelle 3-21: Realistische Jahrestherapiekosten von Dolutegravir in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile

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

Gesamtkosten bei gesamtem Patientenpotenzial				
--	--	--	--	--

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand 01. Januar 2014) entnommen. Angaben zur Dosierung sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

## Referenzliste

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) and österreichische AIGS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) und österreichische AIGS-Gesellschaft . 22-2-2012. (eingesehen am 17-12-2013)
2. Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®). 2014. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 06-02-2014)
3. Fachinformation Efavirenz (Sustiva®). 2013. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. (eingesehen am 17-12-2013)
4. Fachinformation Darunavir (Prezista®) 800 mg. 2013. Janssen Cilag International NV. (eingesehen am 30-10-2013)
5. Fachinformation Ritonavir (Norvir®). 2013. Abbvie Ltd. (eingesehen am 17-12-2013)
6. Fachinformation Raltegravir (Isentress®). 2013. MSD Sharp & Dohme GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
7. Fachinformation Atazanavir (Reyataz®). 2013. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. (eingesehen am 17-12-2013)
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-067 und 2012-B-068 vom 18. Februar 2013. 18-2-2013. (eingesehen am 7-3-2013)
9. therapywatch. Pre-treated patients (total minus naive) and latest MAT: market shares (II) excl. sw tolera. 31-12-2013. (eingesehen am 9-1-2014)
10. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) . 2013. (eingesehen am 19-12-2013)
11. ViiV Healthcare GmbH. Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten - eine retrospektive anonymisierte epidemiologische Studie basierend auf zwei regionalen Patientendatenbanken. Studienprotokoll. Version 1.5 vom 28. Mai 2013. 28-5-2013. (eingesehen am 17-12-2013)
12. ViiV Healthcare GmbH. Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten. Ergebnisbericht vom 25.10.2013. 25-10-2013. (eingesehen am 17-12-2013)

13. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) . 2014. (eingesehen am 8-1-2014)
14. Lauer Taxe. Lauer Fischer . 1-1-2014. (eingesehen am 8-1-2014)
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Rilpivirin vom 5. Juli 2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Juli 2012. 2012. (eingesehen am 17-12-2013)
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Dezember 2013. 2013. (eingesehen am 17-12-2013)
18. Fachinformation Rilvipin (Edurant®). 2012. Janssen-Cilag International NV. (eingesehen am 17-12-2013)
19. ViiV Healthcare GmbH. HIV Monitor Germany Stethos. 2012. (eingesehen am 20-11-2013)
20. Hart, E., Curtis, H., Wilkins, E., and Johnson, M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve patients. HIV medicine 8, 186-191. 2007. Wiley Online Library.
21. Abgrall, Sophie. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and N. America 2002-2009. AIDS (London, England) . 2012.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In den folgenden Abschnitten zur qualitätsgesicherten Anwendung werden Ausschnitte aus der deutschen Fachinformation von Tivicay® zitiert (<sup>1</sup>Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

##### Dosierung

###### *Erwachsene*

*Patienten infiziert mit HIV-1 ohne dokumentierte oder klinisch vermutete Integrase-Inhibitor-Resistenz*

Die empfohlene Dosis für die Einnahme von Dolutegravir beträgt 50 mg (eine Tablette) einmal täglich.

Tivicay sollte von dieser Patientengruppe zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird.

*Patienten infiziert mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet)*

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt 50 mg (eine Tablette) zweimal täglich. Die Entscheidung, Dolutegravir bei diesen Patienten anzuwenden, sollte sich an dem Integrase-Inhibitor-Resistenzmuster orientieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Rifampicin) sollte bei dieser Patientengruppe vermieden werden. Informationen siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation.



### *Versäumte Dosis*

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Tivicay 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.

### *Jugendliche ab 12 Jahre*

Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir 50 mg einmal täglich.

### *Ältere Patienten*

Zur Anwendung von Dolutegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ , nicht unter Dialyse) Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor; Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dolutegravir bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tivicay bei Kindern unter 12 Jahren bzw. mit einem Gewicht unter 40 kg ist bisher nicht erwiesen. Für Kinder und Jugendliche, infiziert mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Tivicay zu empfehlen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tivicay kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte Tivicay bevorzugt zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die Exposition zu erhöhen (insbesondere bei Patienten mit HIV mit einer Q148-Mutation).

### **Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Dolutegravir vor.

Die begrenzten Erfahrungen mit höheren Einzeldosen (bis zu 250 mg in gesunden Probanden) ließen keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennen, welche über die als Nebenwirkungen aufgeführten hinausgehen.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden. Für eine Überdosierung von Dolutegravir ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

#### **Integrase-Inhibitor-Resistenz von besonderer Bedeutung**

Bei der Entscheidung, Dolutegravir bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz anzuwenden, sollte berücksichtigt werden, dass die Aktivität von Dolutegravir beträchtlich eingeschränkt ist, wenn die Viruspopulation eine Mutation an der Position Q148 und mehr als 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I aufweist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). In welchem Ausmaß Dolutegravir bei Vorliegen einer solchen Integrase-Inhibitor-Resistenz eine zusätzliche Wirksamkeit bietet, ist nicht bekannt.

#### **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 (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale

Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.

#### Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

#### 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) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Dolutegravir kann die Metformin-Konzentrationen erhöhen. Die Patienten sollten während der Therapie überwacht und die Metformin-Dosis, wenn erforderlich, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Biphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir

Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten alle Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen.

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung via UGT1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp und BCRP; deshalb können Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme sind, zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 3-22). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und anderen Arzneimitteln, die diese Enzyme hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen (siehe Tabelle 3-22).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 3-22).

#### Einfluss von Dolutegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

*In vitro* zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 oder MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. *In vivo* scheint Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam zu haben, eine schwache Hemmung kann derzeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Basierend auf diesen Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

*In vitro* hemmt Dolutegravir den renalen organischen Kationentransporter 2 (OCT2) und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1. *In vivo* wurde bei Patienten ein

Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2- und MATE-1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- oder MATE-1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Dofetilid, Metformin) (siehe Tabelle 3-22 und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

*In vitro* hemmt Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter OAT1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *in-vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine *in-vivo*-Hemmung des OAT1 unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3 wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 3-22 aufgeführt.

#### Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und „C<sub>max</sub>“ maximale beobachtete Konzentration.

Tabelle 3-22: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<b>HIV-1 Antivirale Arzneimittel</b>		
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir, was zum Verlust des virologischen Ansprechens und zu einer möglichen Resistenz gegen Dolutegravir führen kann. Tivicay sollte mit Etravirin nicht ohne die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet werden (siehe weiter unten in der Tabelle).
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz beträgt die empfohlene Dosis von Tivicay 50 mg zweimal täglich. Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Efavirenz in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Exposition erwartet, die mit	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin beträgt die empfohlene Dosis von Tivicay 50 mg zweimal täglich. Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere

	der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist).	Kombinationen ohne Nevirapin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Tivicay 50 mg zweimal täglich, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/Ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Fosamprenavir/Ritonavir in Betracht gezogen werden.
Protease-Inhibitor: Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Protease-Inhibitor: Darunavir/Ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 32 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

	$C_{24} \downarrow 38 \%$ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	
Lopinavir/Ritonavir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 3 \%$ $C_{max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{24} \downarrow 6 \%$	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Kombinationen aus Protease-Inhibitoren und nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Lopinavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 10 \%$ $C_{max} \uparrow 7 \%$ $C\tau \uparrow 28 \%$ LPV $\leftrightarrow$ RTV $\leftrightarrow$	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir $\downarrow$ $AUC \downarrow 25 \%$ $C_{max} \downarrow 12 \%$ $C\tau \downarrow 37 \%$ DRV $\leftrightarrow$ RTV $\leftrightarrow$	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Andere antivirale Arzneimittel</b>		
Telaprevir	Dolutegravir $\uparrow$ $AUC \uparrow 25 \%$ $C_{max} \uparrow 19 \%$ $C\tau \uparrow 37 \%$ Telaprevir $\leftrightarrow$ (historische Kontrollen) (Hemmung des Enzyms CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Boceprevir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 7 \%$ $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C\tau \uparrow 8 \%$	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Andere Arzneimittel</b>		
<i>Antiarrhythmika</i>		
Dofetilid	Dofetilid $\uparrow$ (Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT2-Transporters ist ein Anstieg möglich.)	Die gleichzeitige Anwendung von Tivicay und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antiepileptika</i>		
Oxcarbamazepin Phenytoin Phenobarbital Carbamazepin	Dolutegravir $\downarrow$ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet.)	Eine gleichzeitige Anwendung mit diesen Enzym-Induktoren sollte vermieden werden.
<i>Azol-Antimykotika</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol	Dolutegravir $\leftrightarrow$ (nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Auf Basis von Daten anderer CYP3A4-Hemmer wird kein merklicher Anstieg erwartet.

Voriconazol		
<i>Phytopharmaka</i>		
Johanniskraut	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet.)	Von der gleichzeitigen Anwendung mit Johanniskraut wird strengstens abgeraten.
<i>Antazida und Ergänzungsmittel</i>		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Eisenhaltige Ergänzungsmittel	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
<i>Kortikosteroide</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT-2-Transporters, wird ein Anstieg des Metformins erwartet.)	Bei Patienten, die Metformin einnehmen, wird zu Beginn oder beim Beenden der Dolutegravir-Behandlung eine enge Überwachung der Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin empfohlen. Eine Anpassung der Metformin-Dosis kann erforderlich sein.
<i>Arzneimittel gegen Mykobakterien</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Die empfohlene Dosis für Tivicay bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin beträgt 50 mg zweimal täglich, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt



		4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das Luteinisierende Hormon (LH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Tivicay nicht erforderlich.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>τ</sub> ↓ 1 %	Für beide Arzneimittel ist eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Dolutegravir auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurde gezeigt, dass Dolutegravir die Plazenta passiert. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Tivicay darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Dolutegravir in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Dolutegravir in die Milch übergeht. Bei säugenden Ratten, die 10 Tage nach der Geburt eine orale Einzeldosis von 50 mg/kg erhielten, wurde Dolutegravir in Konzentrationen in der Milch nachgewiesen, die typischerweise höher waren als im Blut. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dolutegravir sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

### **Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil basiert auf den gepoolten Daten aus klinischen Phase-IIb- und Phase-III-Studien mit 980 nicht vorbehandelten Patienten, 357 vorbehandelten, Integrase-Inhibitor-naiven Patienten sowie 234 Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter einem Integrase-Inhibitor (einschließlich Integrase-Inhibitor-Resistenz). Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei einem einzigen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten bei der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen waren Übelkeit (15 %), Durchfall (16 %) und Kopfschmerzen (14 %).

Das Sicherheitsprofil war in den verschiedenen, oben genannten Behandlungsgruppen ähnlich.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir stehend eingestuft werden, sind nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)
	Gelegentlich	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)**
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Häufig	Schlafstörungen
	Häufig	Anormale Träume
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Durchfall
	Häufig	Erbrechen
	Häufig	Blähungen

	Häufig	Schmerzen im Oberbauch
	Häufig	Abdominale Schmerzen
	Häufig	Abdominale Beschwerden
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig	Hautausschlag
	Häufig	Pruritus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Abgeschlagenheit
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
	Häufig	Anstiege der Kreatin-Phosphokinase (CPK)

\*\*siehe unten unter Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Änderungen der Laborwerte*

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Tivicay traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 48 Wochen stabil blieben. Nach 48 Behandlungswochen wurde eine mittlere Änderung von 9,96 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Die Anstiege der Kreatininwerte waren bei den verschiedenen Hintergrundtherapien vergleichbar. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

#### *Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion*

In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Tivicay beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie der Hepatitis-B abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Immun-Rekonstitutions-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) wurde berichtet; der

Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### Kinder und Jugendliche

Den begrenzten verfügbaren Daten zufolge traten bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Mindestgewicht von 40 kg) keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und des Abschnitts 4.2 der Fachinformation von Tivicay sollte Tivicay von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt (<sup>2</sup>European Commission (EC) 2013).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen, . Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 *Summary of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) (<sup>3</sup>European Commission (EC) 2013) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

Im Folgenden werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation für Tivicay® umgesetzt sind (<sup>1</sup>Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014):

#### **Hypersensitivitätsreaktionen**

Mit der Aufnahme entsprechender Hinweise in die Fach- und Gebrauchsinformation werden Ärzte und Patienten über das mögliche Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen hingewiesen. In den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation wurde hierzu folgender Text aufgenommen:

#### **Gegenanzeigen** (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

##### **„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 (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische

Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.“

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

„Gelegentlich – Überempfindlichkeitsreaktion“

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Mit der Aufnahme entsprechender Hinweise in die Fach- und Gebrauchsinformation werden Ärzte und Patienten über das Risiko von hepatobiliären Ereignissen hingewiesen, und es werden entsprechende Anweisungen für die Überwachung der Leberfunktion bei Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zur Verfügung gestellt. In den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation wurde hierzu folgender Text aufgenommen:

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

„Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).“

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

„Gelegentlich – Hepatitis“

„Häufig – Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)“

*„Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion*

In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Tivicay beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie der Hepatitis-B abgebrochen wurde.“

### Arzneimittelwechselwirkungen

Mit der Aufnahme entsprechender Hinweise in die Fach- und Gebrauchsinformation werden Ärzte und Patienten über die Wechselwirkung von Dolutegravir mit Dofetilid informiert. In den Abschnitten 4.3 und 4.5 der Fachinformation wurde hierzu folgender Text aufgenommen:

#### **Gegenanzeigen** (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

„Die gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid.“

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen** (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

„*In vitro* hemmt Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter OAT1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *in-vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine *in-vivo*-Hemmung des OAT1 unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3 wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.“

„Die gleichzeitige Anwendung von Tivicay und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert.“

### Arzneimittelresistenz

Patienten, die mit HI-Viren infiziert sind, die eine Integrase-Inhibitor-Resistenz aufweisen, ist eine höher Dosis von Dolutegravir erforderlich. Darüber wird in Abschnitt 4.2 der Fachinformation hingewiesen:

#### **Dosierung und Art der Anwendung** (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

„*Patienten infiziert mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet)*

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt 50 mg (eine Tablette) zweimal täglich. Die Entscheidung, Dolutegravir bei diesen Patienten anzuwenden, sollte sich an dem Integrase-Inhibitor-Resistenzmuster orientieren.“

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation werden die Ärzte darauf hingewiesen, was darüber hinaus zu beachten ist, wenn Dolutegravir bei Patienten angewendet werden soll, die mit HI-Viren mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind:

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

„Integrase-Inhibitor-Resistenz von besonderer Bedeutung

Bei der Entscheidung, Dolutegravir bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz anzuwenden, sollte berücksichtigt werden, dass die Aktivität von Dolutegravir beträchtlich eingeschränkt ist, wenn die Viruspopulation eine Mutation an der Position Q148 und mehr als 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I aufweist (siehe Abschnitt 5.1). In

welchem Ausmaß Dolutegravir bei Vorliegen einer solchen Integrase-Inhibitor-Resistenz eine zusätzliche Wirksamkeit bietet, ist nicht bekannt.“

#### „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).“

Zudem enthält Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Pharmakodynamische Eigenschaften) Daten aus klinischen Studien, nennt aus der Behandlung hervorgegangene Mutationen der HI-Viren und enthält Informationen zu Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren.

#### **Schwerer Hautausschlag**

Mit der Aufnahme entsprechender Hinweise in die Fach- und Gebrauchsinformation werden Ärzte und Patienten über das mögliche Auftreten von Hautausschlägen hingewiesen, und entsprechende Handlungsanweisungen bei Auftreten dieser Überempfindlichkeitsreaktion gegeben. In den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation wurde hierzu folgender Text aufgenommen:

#### **Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

„Häufig – Hautausschlag“

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

##### 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 (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.

#### **Nierenerkrankungen**



In Abschnitt 4.8 der Fachinformation wurden Informationen über erhöhte Serum-Kreatininwerte aufgenommen:

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

*„Änderungen der Laborwerte*

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Tivicay traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 48 Wochen stabil blieben. Nach 48 Behandlungswochen wurde eine mittlere Änderung von 9,96 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Die Anstiege der Kreatininwerte waren bei den verschiedenen Hintergrundtherapien vergleichbar. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.“

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Um Ärzte darüber zu informieren, dass bei der Anwendung von Dolutegravir gastrointestinale Beschwerden auftreten können, wurde folgender Text in die Fachinformation aufgenommen:

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

„Sehr häufig – Übelkeit, Durchfall“

„Häufig – Erbrechen, Blähungen, Schmerzen im Oberbauch“

„Häufig – Abdominale Schmerzen, abdominale Beschwerden“

Zusätzlich werden entsprechende präklinische Daten in Abschnitt 5.3 der Fachinformation angegeben:

**Präklinische Daten zur Sicherheit** (Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

„Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit täglichen hohen Dosen Dolutegravir wurde im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, die, bezogen auf die AUC, zu systemischen Expositionen von ca. dem 21-Fachen bzw. dem 0,82-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg zweimal täglich führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m<sup>2</sup> angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 15-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 5-Fachen der mg/m<sup>2</sup>-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Dosis von 50 mg zweimal täglich entsprach.“

**Psychiatrische Erkrankungen**

In Abschnitt 4.8 der Fachinformation wird auf das mögliche Auftreten von Schlafstörungen hingewiesen:

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

„Häufig – Schlafstörungen“

### **Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK)**

In Abschnitt 4.8 wurden auch ein Hinweis über das häufige Auftreten erhöhter Kreatin-Phosphokinase-Werte aufgenommen:

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

„Häufig – Anstiege der Kreatin-Phosphokinase (CPK)“

### **Immun-Rekonstitutions-Syndrom**

Um darüber zu informieren, dass bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion das potentielle Risiko für erhöhte Leberfunktionswerte, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind, besteht, um auf eine entsprechend notwendige Überwachung der Leberfunktionswerte hinzuweisen, wurde folgender Text in die Fachinformation aufgenommen:

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

#### **„Immun-Rekonstitutions-Syndrom**

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).“

**Nebenwirkungen** (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

„Gelegentlich – Immun-Rekonstitutions-Syndrom“

„*Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion*“

In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Tivicay beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie der Hepatitis-B abgebrochen wurde.“

„*Immun-Rekonstitutions-Syndrom*“

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) wurde berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten.“

### **Anwendung von Dolutegravir bei älteren Patienten**

Um darauf hinzuweisen, dass zur Anwendung von Dolutegravir bei Patienten über 65 Jahren nur eingeschränkt Daten zu Verfügung stehen, wurde folgender Text in die Fachinformation aufgenommen:

#### **Dosierung und Art der Anwendung** (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

„*Ältere Patienten*“

Zur Anwendung von Dolutegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist.“

#### **Pharmakokinetische Eigenschaften** (Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

„Ältere Patienten“

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Dolutegravir, bei der Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen herangezogen wurden, zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Dolutegravir-Exposition.

Zu Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor.“

### **Informationen für schwangere und stillende Patientinnen**

Um Informationen zur Anwendung von Dolutegravir in der Schwangerschaft zu geben und auf mögliche Risiken hinzuweisen, wurde folgender Text in Abschnitt 4.6 der Fachinformation aufgenommen:

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

#### „Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Dolutegravir auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurde gezeigt, dass Dolutegravir die Plazenta passiert. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Tivicay darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor.“

#### „Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Dolutegravir in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Dolutegravir in die Milch übergeht. Bei säugenden Ratten, die 10 Tage nach der Geburt eine orale Einzeldosis von 50 mg/kg erhielten, wurde Dolutegravir in Konzentrationen in der Milch nachgewiesen, die typischerweise höher waren als im Blut. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.“

### **Anwendung von Dolutegravir bei stark eingeschränkter Leberfunktion**

Durch entsprechende Hinweise in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation erhalten Ärzte Informationen über die Anwendung von Dolutegravir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

### **Dosierung und Art der Anwendung** (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

#### *„Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dolutegravir bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.“

### **Pharmakokinetische Eigenschaften** (Abschnitt 5.2 der Fachinformation)

#### „Leberfunktionsstörung

Dolutegravir wird in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad B) und 8 gesunden Fallkontroll-Probanden

angewendet. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tivicay wurde nicht untersucht.“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Quelle für die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 wurde das bei der EMA eingereichte europäische Zulassungsdossier für Tivicay® herangezogen (Auszüge aus dem CTD Module 1.8.2 EU-Risk-Management-Plan). Daneben dient die deutsche Version der Fachinformation von Tivicay® als Quelle.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

#### Referenzliste

1. Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®). 2014. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 06-02-2014)
2. European Commission (EC). EPAR Annex II. 2013. (eingesehen am 9-1-2014)
3. European Commission (EC). EU Risk Management Plan Dolutegravir. 20-11-2013. (eingesehen am 8-1-2014)