

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir (Tivicay®)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefizienzsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus 1
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
OCT2	organischer Kationentransporter 2
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PI	Proteaseinhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
SOC	Standardbehandlung (standard of care)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dolutegravir
Handelsname:	Tivicay
ATC-Code:	J05AJ03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41386
Pharmazentralnummer (PZN)	07522983, 07523008, 12451245, 12451251, 16830749
ICD-10-GM-Code	B20 – B24, Z21
Alpha-ID	I29605, I29606

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten</u> Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen.*	16. Januar 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 23. Februar 2017	A
<u>Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</u> Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen.**	11. Januar 2021	
a: Angabe „A“ bis „Z“. *Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Filmtablette in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 50 mg. ** Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Wirkstärke 5 mg. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation 1: Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	
	Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen	Rilpivirin (RPV) in Kombination mit Tenofoviralfenamid (TAF) plus Emtricitabin (FTC) oder in Kombination mit Abacavir (ABC) plus Lamivudin (3TC)
	Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation 2: Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	
	Teilpopulation 2a: Therapie-naive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen	Atazanavir plus Ritonavir (ATV/r) in Kombination mit Abacavir (ABC) plus Emtricitabin (FTC) oder in Kombination mit Abacavir (ABC) plus Lamivudin (3TC)
	Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1</p>		

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

Am 12 August 2021 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer: 2021-B-170). Im Zuge dieses Beratungsgesprächs wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie in Tabelle 1-6 dargestellt festgelegt. Die Festlegung kann der Niederschrift zum o. g. Beratungsgespräch entnommen werden. Dieser Festlegung wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Das vorliegende Dossier wird zu einer erneuten Nutzenbewertung gemäß Beschluss des G-BA vom 20. August 2020 vorgelegt. Gemäß diesem Beschluss soll die erneute Nutzenbewertung von Dolutegravir für die Population der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre mit HIV-1 auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der randomisierten kontrollierten Studie (randomised controlled trial, RCT) ODYSSEY durchgeführt werden.

Mit der Studie ODYSSEY gibt es nun erstmals eine RCT, die eine Dolutegravir-basierte ART bei Patient*innen unter 18 Jahren mit einer Standardbehandlung (SOC) vergleicht. Dies stärkt die Evidenzgrundlage für Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen. Die RCT ODYSSEY wurde von der PENTA-Stiftung als randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zu SOC bei therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. ViiV Healthcare hat die Studie finanziell unterstützt, hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der RCT ODYSSEY. Die PENTA-Stiftung ist alleiniger Sponsor der Studie und ist für deren Durchführung verantwortlich und hat damit Verfügungsgewalt über die Patientendaten. ViiV Healthcare kann daher keine eigenen Analysen durchführen und hat nur Zugriff auf öffentlich verfügbare Analysen der RCT ODYSSEY.

Am 30. Dezember 2021 wurde ein Manuskript veröffentlicht, in dem Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der RCT ODYSSEY für HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht ab 14 kg dargestellt wurden. Als Ergebnis für die Gesamtpopulation zeigte sich eine überlegene Wirksamkeit einer ART mit Dolutegravir im Vergleich zu SOC: Das Risiko eines Behandlungsversagens innerhalb von 96 Wochen war mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dolutegravir gegenüber SOC¹ um 40 % reduziert (adjustierte Hazard-Ratio für Behandlungsversagen zu Woche 96: 0,60; 95-%-Konfidenzintervall: [0,42; 0,86]).

Nur 4 % der Kinder und Jugendlichen ab 14 kg in der RCT ODYSSEY waren zu Baseline unter 6 Jahre alt, somit bildet die im Manuskript dargestellte Studienpopulation im Wesentlichen die für das vorliegende Dossier relevante Altersgruppe (Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre) ab. Formell erfüllt die RCT ODYSSEY jedoch nicht die Kriterien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, da für die therapie-naiven Kinder und Jugendlichen die zVT nicht umgesetzt ist und außerdem ein substantieller Teil der Population der RCT ODYSSEY nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation mit Dolutegravir behandelt wurde.

Nicht-Umsetzung der zVT: Die therapie-naiven Patient*innen in der RCT ODYSSEY erhielten im Vergleichsarm überwiegend (92 %) eine Efavirenz-basierte ART. Damit ist in der RCT ODYSSEY weder für therapie-naive Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre (Teilpopulation 1a) noch für therapie-naive Kinder ab 6 bis < 12 Jahre (Teilpopulation 2a) die vom G-BA festgesetzte zVT umgesetzt (Ralpivirin in Kombination mit TAF und FTC oder ABC und 3TC für Teilpopulation 1a bzw. Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit ABC und FTC oder ABC und 3TC für Teilpopulation 2a).

Behandlung mit Dolutegravir: Ein substantieller Teil der Population der RCT ODYSSEY wurde nicht entsprechend der aktuellen Fachinformation mit Dolutegravir behandelt. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 40 kg (33 % aller Patient*innen) entsprach die Dosierungsvorschrift in der RCT ODYSSEY (50 mg einmal täglich als Filmtablette) durchgängig der aktuellen Fachinformation; für die Kinder und Jugendlichen unter 40 kg, die die Mehrheit der Studienpopulation ausmachen, wurde jedoch eine von der aktuellen Fachinformation abweichende Dosierung verwendet (siehe Tabelle 4-9 in Modul 4). Die Dosierung gemäß aktueller Fachinformation galt für Patient*innen unter 40 kg erst ab Version v4.0 des Studienprotokolls, die im Mai 2018 in Kraft trat. Da der Einschluss von Patient*innen in die Studie zwischen September 2016 und Juni 2018 erfolgte, kann nur für einen sehr kleinen Teil der Population mit Körpergewicht < 40 kg – die zwischen Mai und Juni 2018 noch in die Studie eingeschlossenen Patient*innen – von einer Dolutegravir-Dosierung gemäß aktueller Fachinformation ausgegangen werden. Die genaue Zahl der Kinder und Jugendlichen in der RCT ODYSSEY, deren Behandlung mit Dolutegravir gemäß aktueller Fachinformation begann, kann dem Manuskript nicht entnommen werden.

Somit kann die RCT ODYSSEY nicht zur Darstellung und Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden und kommt zudem auch für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht

¹ SOC: Backbone aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + eine dritte Substanz (nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), geboosterter Proteaseinhibitor (PI) oder Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) außer Dolutegravir); bei therapieerfahrenen Patient*innen eine neue dritte Substanz plus mindestens ein NRTI mit erhaltener Aktivität, unter Berücksichtigung von Resistenzen; Auswahl der NRTIs gemäß WHO- oder nationalen Leitlinien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

infrage. Weitere vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre liegt ebenfalls nicht vor.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	ja
	Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	
	Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	
	Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1		

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

Aufgrund hoch wirksamer und gut verträglicher antiretroviraler Medikamente kann die HIV-1-Infektion heutzutage als gut behandelbare Krankheit betrachtet werden, sodass Patient*innen mit einer effektiven ART mit einer normalen Lebenserwartung rechnen können. ART-Regime für Erwachsene werden jedoch nicht immer auch an Kindern und Jugendlichen hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit untersucht, sodass nicht alle Wirkstoffe, die für Erwachsene verfügbar sind, auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Kinder und Jugendliche wird Dolutegravir von relevanten internationalen Leitlinien durchgängig als vorrangige Therapie bei HIV-1-Infektionen empfohlen und kann daher als Therapiestandard betrachtet werden. Dolutegravir zeichnet sich durch seine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, seine gute Verträglichkeit, sein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Hinzu kommt, dass Dolutegravir unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann, was die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vereinfacht. Ebenfalls vorteilig bei pädiatrischen Patient*innen ist, dass Dolutegravir nur einmal täglich eingenommen werden muss. Dolutegravir ist auch in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar, die besonders für Säuglinge und Kinder entwickelt wurde.

Die Studie ODYSSEY ist die erste RCT in HIV-1-infizierten Patient*innen unter 18 Jahren, in der eine Dolutegravir-basierte ART mit SOC verglichen wird, und stärkt somit die Evidenzgrundlage zu Dolutegravir in dieser Population. Die Ergebnisse der RCT ODYSSEY zeigen die überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen ab 14 kg: Das Risiko eines Behandlungsversagens innerhalb von 96 Wochen war mit Dolutegravir gegenüber SOC um 40 % reduziert. Die in der RCT ODYSSEY belegte Überlegenheit von Dolutegravir bestätigt die Leitlinienempfehlungen und unterstützt die bevorzugte Anwendung von Dolutegravir bei Kindern und Jugendlichen.

Formell erfüllt die RCT ODYSSEY jedoch die Kriterien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht, weil für die therapienaiven Kinder und Jugendlichen die zVT nicht umgesetzt ist und außerdem ein substanzieller Teil der Population der RCT ODYSSEY nicht entsprechend der Dosierungsvorschrift der aktuellen Fachinformation mit Dolutegravir behandelt wurde. Daher können die Ergebnisse der RCT ODYSSEY nicht zur Darstellung und Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Weitere vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Dolutegravir im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ebenfalls nicht vor.

Da jedoch Dolutegravir im Einklang mit allen Leitlinien der Therapiestandard für die Behandlung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendliche in Deutschland ist, wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist nicht möglich, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

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

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

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

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für eine ART mit Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre. Dabei kann Dolutegravir als Initialtherapie für therapienaive Kinder und Jugendliche ebenso eingesetzt werden wie für therapieerfahrene Patient*innen.

Für die Zielpopulation der HIV-1-infizierten Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre steht Dolutegravir sowohl als Filmtablette als auch als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Dolutegravir als Filmtablette ist zugelassen ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg, Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Alter von 4 Wochen und einem Körpergewicht von 3 kg.

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

Die HIV-Infektion hat sich aufgrund der rasanten Weiterentwicklung hochwirksamer anti-retroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt, die mitunter sehr gut behandelbar ist. Mittlerweile stehen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlempfinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die Einführung von Kombinationspräparaten als Eintablettenregime, bei Erwachsenen im Vordergrund. Anders stellt sich die Situation für Kinder und Jugendliche dar, denn die zur Behandlung der Altersgruppe ab 6 bis < 18 Jahre verfügbare Auswahl an Therapieoptionen ist im Vergleich zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erwachsenen eingeschränkt, sodass ein besonderer Bedarf an effektiven, gut verträglichen antiretroviralen Medikamenten für diese Patient*innen besteht.

Dolutegravir zeichnet sich durch seine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, seine gute Verträglichkeit, sein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Hinzu kommt, dass Dolutegravir unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann, was die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vereinfacht. Ebenfalls vorteilig bei pädiatrischen Patient*innen ist, dass Dolutegravir nur einmal täglich eingenommen werden muss. Dolutegravir ist auch in der Darreichungsform als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar, die besonders für Kinder und Säuglinge entwickelt wurde.

Die Leitlinien empfehlen aus all diesen Gründen durchgängig Dolutegravir-basierte Regime als Therapiestandard für HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre)	128
	Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre)	71
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre)	Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	Nicht quantifizierbar	128
	Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre)	Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	Nicht quantifizierbar	71
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	5.241,40 € – 8.788,96 €
	Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	
	Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	
	Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
Sowohl Dolutegravir als auch die in Tabelle 1-11 dargestellten Optionen der zVT werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Rahmen einer ART angewendet. Ein ART-Regime besteht aus einer Sockeltherapie mit zwei NRTI (Backbone) und einer dritten Substanz. Das Backbone unterscheidet sich zwischen Dolutegravir und der zVT nicht, sodass die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT diesbezüglich gleich sind. Dementsprechend werden bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittel aufgeführt, die das Backbone im Rahmen einer ART ergänzen.		
ART: Antiretrovirale Therapie; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; NRTI: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	Rilpivirin	Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	4.535,13 €
	Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	Atazanavir in Kombination mit Ritonavir	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	5.298,51 € – 11.561,25 €
		Darunavir in Kombination mit Ritonavir	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	3.715,99 € – 16.842,10 €
		Efavirenz	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	2.669,45 € – 5.096,74 €
		Enfuvirtid	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	26.258,47 €
		Etravirin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	7.657,34 €
		Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	8.742,19 € – 9.701,44 €
		Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ¹	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	7.461,53 € – 8.533,94 €
		Maraviroc	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	12.300,50 € – 24.622,74 €
		Nevirapin ²	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	1.537,32 € – 6.606,50 €
		Raltegravir	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	7.879,62 € – 9.928,61 €
		Tipranavir in Kombination mit Ritonavir	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre	12.597,65 €
		Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	Atazanavir in Kombination mit Ritonavir	Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	Atazanavir in Kombination mit Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	3.359,02 € – 11.561,25 €
		Darunavir in Kombination mit Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	2.844,18 € – 16.842,10 €
		Efavirenz	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	2.669,45 € – 5.096,74 €
		Enfuvirtid	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	26.258,47 €
		Etravirin	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	4.868,37 € – 7.657,34 €
		Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	6.407,72 € – 9.701,44 €
		Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ¹	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	3.730,77 € – 8.533,94 €
		Maraviroc	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	6.150,25 € – 24.622,74 €
		Nevirapin ²	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	1.537,32 € – 6.606,50 €
		Raltegravir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre	3.939,81 € – 9.928,61 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Nur als Kombinationspräparat (Lopinavir/Ritonavir) verfügbar

² Die Behandlung mit Nevirapin beginnt mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis. Da es sich bei der HIV-1-Infektion um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Einleitungsphase nur einmal notwendig ist, wird die Einleitungsphase nicht berücksichtigt und nur die kontinuierliche Therapie dargestellt.

Sowohl Dolutegravir als auch die dargestellten Optionen der zVT werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Rahmen einer ART angewendet. Ein ART-Regime besteht aus einer Sockeltherapie mit zwei NRTI (Backbone) und einer dritten Substanz. Das Backbone unterscheidet sich zwischen Dolutegravir und der zVT nicht, sodass die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT diesbezüglich gleich sind. Dementsprechend werden bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittel aufgeführt, die das Backbone im Rahmen einer ART ergänzen.

ART: Antiretrovirale Therapie; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; NRTI: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir (Tivicay) wird bei Kindern und Jugendlichen nach Körpergewicht (entsprechend den WHO-Gewichtsbändern) und Alter gemäß den Angaben in der Fachinformation bestimmt.

Tivicay ist in Form von Filmtabletten für Patient*innen ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen, erhältlich. Tivicay ist auch verfügbar in Form von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbaren Tabletten) für Patient*innen ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen, oder für Patient*innen, für die Filmtabletten nicht geeignet sind. Patient*innen können zwischen Filmtabletten und dispergierbaren Tabletten wechseln. Jedoch ist die Bioverfügbarkeit von Filmtabletten und dispergierbaren Tabletten nicht vergleichbar und deshalb nicht eins zu eins (auf Milligrammbasis) austauschbar.

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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