

IQWiG-Berichte – Nr. 518

Dolutegravir (HIV-Infektion) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A17-11
Version: 1.0
Stand: 28.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dolutegravir (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.03.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-11

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Niemetz, Praxis, Kassel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Marco Knellingen
- Christopher Kunigkeit
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Dolutegravir, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Dolutegravir, HIV Infections, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Fragestellung 1: therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren	7
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	9
2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren	9
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	9
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	12
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	14
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	14
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	14
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	15
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	15
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	15
2.6.2.3.2 Studienpool	17
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	18

2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	18
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	19
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	19
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	19
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	19
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	20
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	21
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	21
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	21
3	Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	29
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
5	Literatur	33
	Anhang A – Fragestellung 2: Charakterisierung der Studie IMPAACT	37
	Anhang B – Fragestellung 2: Studien IMPAACT und SAILING: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	39
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir	3
Tabelle 3: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir	7
Tabelle 5: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 6: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30
Tabelle 9: Charakterisierung der Studie IMPAACT – Dolutegravir	37
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Dolutegravir	38
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien IMPAACT (Teilpopulation: Kinder ≥ 6 und < 12 Jahre) und SAILING (Erwachsene).....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired immunodeficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	antiretrovirale Therapie
CD4	Cluster of Differentiation 4
DAIDS	Division of AIDS
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNRTI	nicht nukleosidaler Reverse-Transkriptaseinhibitor
NRTI	nukleosidaler Reverse-Transkriptaseinhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss

des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.03.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die 2 folgenden Fragestellungen für die Nutzenbewertung:

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	eine antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)
2	ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ART: antiretrovirale Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Fragestellung 1: therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse der beiden Dolutegravir-Studien SPRING-1 und SINGLE bei therapienaiven Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder zu übertragen. Die Studien SPRING-1 und SINGLE sind bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt. Der

Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung unzureichend, weshalb sich hieraus kein Zusatznutzen von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ableiten lässt:

- Der pU legt keinerlei Daten für therapienaive Kinder im Anwendungsgebiet vor.
- Darüber hinaus zieht der pU für Erwachsene nur solche randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran, die bereits in der Erstbewertung von Dolutegravir A14-08 eingeschlossen wurden. In diesen RCT wurden die Patienten im Vergleichsarm mit der für therapienaive Erwachsene bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt. Diese entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder. Analysen zum Vergleich von Dolutegravir im Vergleich zu der für Kinder relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU somit auch für Erwachsene nicht vor.
- Die vom pU vorgelegten Daten sind zudem unvollständig. Im Zuge der Vollständigkeitsprüfung ist beispielsweise eine vom pU selbst durchgeführte RCT bei therapienaiven Erwachsenen zum Vergleich von Dolutegravir mit Darunavir/Ritonavir, jeweils in Kombination mit 2 nukleosidalen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (Abacavir + Lamivudin oder Emtricitabin + Tenofovir) aufgefallen. Ein Teil der Patienten wurde in dieser Studie mit einer Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder behandelt. Diese Studie wird vom pU jedoch nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für diese Fragestellung nicht belegt.

Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse der Dolutegravir-Studie SAILING bei vorbehandelten Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zu übertragen. Die Studie SAILING ist bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt.

Für die Übertragung zieht der pU zudem die Ergebnisse einer einarmigen Studie zu Dolutegravir heran, die bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde (Studie IMPAACT [P0193]). In dieser Studie waren insgesamt 23 Patienten in der für das Anwendungsgebiet relevanten Population der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren eingeschlossen. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss lag bei 9 Jahren.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung durch den pU aus mehreren Gründen unzureichend. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren lässt sich hieraus nicht ableiten. Hierfür sind insbesondere folgende Punkte maßgeblich:

- Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren. Der pU führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Dadurch wird beispielsweise eine einarmige Studie bei vorbehandelten Kindern mit Raltegravir nicht berücksichtigt.
- Die Daten der im Anwendungsgebiet vorgelegten einarmigen Studie IMPAACT bei Kindern sind unvollständig. Eine Darstellung aller relevanten Endpunkte zu Woche 48, welche auch für eine Gegenüberstellung mit den 48-Wochen-Ergebnissen der Studie SAILING bei Erwachsenen notwendig ist, liegt nicht vor.
- Im Dossier fehlt die Gegenüberstellung der Patientencharakteristika sowie der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte zwischen der einarmigen Studie IMPAACT bei Kindern und der RCT SAILING bei Erwachsenen. Entsprechend fehlt auch eine kritische Auseinandersetzung mit den zu beobachtenden Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen. Eine solche Auseinandersetzung mit den vom pU vorgelegten Studien spräche gegen eine Übertragung der Studienergebnisse auf Kinder:
 - Die Patientencharakteristika der Kinder in der Studie IMPAACT unterscheiden sich in Bezug auf Ethnie und Krankheitsausprägung teils erheblich von denen der Erwachsenen in der Studie SAILING.
 - Die Übertragung der Therapieeffekte aus der Erstbewertung A14-08 bei Erwachsenen wird durch die vorgelegten Daten nicht gestützt. Beispielsweise unterscheiden sich die Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3–4 (Division of AIDS [DAIDS]) zwischen der Studie IMPAACT und dem Dolutegravir-Arm der Studie SAILING auffällig.
- Der pU zeigt nicht, dass für die Kinder in der Studie IMPAACT Integraseinhibitoren die erste Therapieoption im Sinne einer individuellen antiretroviralen Therapie darstellen. Nur für diese Teilpopulation der vorbehandelten Patienten hatte der G-BA auf Basis der Studie SAILING einen Zusatznutzen von Dolutegravir festgestellt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für diese Fragestellung nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dolutegravir.

Tabelle 3: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	eine antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)	Zusatznutzen nicht belegt
2	ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 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	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ART: antiretrovirale Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die 2 folgenden Fragestellungen für die Nutzenbewertung:

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	eine antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)
2	ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 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

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ART: antiretrovirale Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Dolutegravir (Stand zum 20.12.2016)
- bibliografische Recherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.12.2016)
- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.12.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 07.04.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit der pädiatrischen Zielpopulation (Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren) zum direkten Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCT.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse der beiden Dolutegravir-Studien SPRING-1 und SINGLE bei therapienaiven Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder zu übertragen. Die Studien SPRING-1 und SINGLE sind bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt [3-5] (siehe auch 2.6.2.3.2). Der Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung unzureichend:

- Der pU legt keinerlei Daten für therapienaive Kinder im Anwendungsgebiet vor.
- Darüber hinaus zieht der pU für Erwachsene nur solche RCT heran, die bereits in der Erstbewertung von Dolutegravir A14-08 eingeschlossen wurden. In diesen RCT wurden die Patienten im Vergleichsarm mit der für therapienaive Erwachsene bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt [3,4]. Diese entspricht jedoch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder. Analysen zum Vergleich von Dolutegravir im Vergleich zu der für Kinder relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU somit auch für Erwachsene nicht vor. Damit beachtet der pU auch die Beratung des G-BA nicht, der gemäß Niederschrift für die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf die Patientengruppe der Kinder empfiehlt, solche Studien zu wählen, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die für Kinder bestimmt wurde, durchgeführt wurden [6].
- Die vom pU vorgelegten Daten sind zudem unvollständig. Im Zuge der Vollständigkeitsprüfung ist beispielsweise eine vom pU selbst durchgeführte RCT bei therapienaiven Erwachsenen zum Vergleich von Dolutegravir mit Darunavir/Ritonavir, jeweils in Kombination mit 2 nukleosidalen Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NRTI) (Abacavir + Lamivudin oder Emtricitabin + Tenofovir) aufgefallen [7]. Ein Teil der Patienten wurde in dieser Studie mit einer Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder behandelt. Diese Studie wird vom pU jedoch nicht berücksichtigt.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir für diese Patienten nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Dolutegravir (Stand zum 20.12.2016)
- bibliografische Recherche zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.12.2016)
- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 20.12.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dolutegravir (letzte Suche am 07.04.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT mit der pädiatrischen Zielpopulation zum direkten Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCT.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse der Dolutegravir-Studie SAILING bei vorbehandelten Erwachsenen auf die Zielpopulation der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zu übertragen. Die Studie SAILING ist bereits aus einer vorhergehenden Nutzenbewertung zu Dolutegravir bei Erwachsenen bekannt [3-5]. Für die Übertragung zieht der pU zudem die Ergebnisse einer einarmigen Studie zu Dolutegravir heran, die bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde (Studie IMPAACT [P0193] [8-10]). Zusätzlich präsentiert der pU Ergebnisse der offenen RCT OSTEODOLU [11,12] (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung durch den pU aus mehreren Gründen unzureichend. Ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern

im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren lässt sich hieraus nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Einarmige Dolutegravir-Studie (IMPAACT)

Bei der Studie IMPAACT handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Dolutegravir bei mit einer antiretroviralen Therapie (ART)-vorbehandelten, HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren. Es wurden insgesamt 23 Patienten in der für das Anwendungsgebiet relevanten Population der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren eingeschlossen. Dolutegravir wurde 1-mal täglich oral, jeweils zusätzlich zu einer optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrundtherapie, entsprechend den Vorgaben der Fachinformation verabreicht [13]. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss lag bei 9 Jahren, 17 % der Kinder ($n = 4$) waren weiß (weitere Angaben zur Studie IMPAACT finden sich in Anhang A und Anhang B).

Vorgehen des pU zur Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation

Für die Übertragung der Ergebnisse erwachsener Patienten auf die pädiatrische Zielpopulation zieht der pU neben der einarmigen Studie IMPAACT die Studie SAILING heran, die bei Erwachsenen durchgeführt wurde.

Die Studie SAILING ist eine vom pU bereits für die Nutzenbewertungen A14-08 vorgelegte RCT [5]. Auf Basis der Studie SAILING hatte der G-BA für ART-vorbehandelte Erwachsene mit einer HIV-Infektion, für die eine Behandlung mit einem Integraseinhibitor die erste Therapieoption darstellt, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dolutegravir abgeleitet. Für die Patientengruppe der 12- bis 18-Jährigen hatte der G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist [3,4].

In der Studie SAILING wurde Dolutegravir mit Raltegravir jeweils zusätzlich zu einer optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrundtherapie verglichen. Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns sowie der Studienergebnisse ist der Dossierbewertung A14-08 zu entnehmen [5].

Die Übertragung von Ergebnissen der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Zielpopulation begründet der pU mit vergleichbaren Wirkstoffspiegeln bei Kindern und Erwachsenen. Eine Übertragung von Ergebnissen aus RCT bei Erwachsenen sieht der pU deshalb als zulässig an.

Das Vorgehen des pU für eine Übertragung von Ergebnissen ist unzureichend. Hierfür sind insbesondere folgende Punkte maßgeblich:

- Es fehlt jegliche Auseinandersetzung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren. Der pU führt für die weiteren Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Dadurch wird beispielsweise eine einarmige Studie bei vorbehandelten Kindern mit Raltegravir, die der pU in seinem Studienbericht zur Studie IMPAACT selbst zitiert, nicht berücksichtigt [14,15]. Diese Studie ist insbesondere auch deshalb von Interesse, da in der vom pU für die Übertragung von Ergebnissen für Erwachsene auf Kinder herangezogenen RCT SAILING Raltegravir als Vergleichsintervention verabreicht wurde.

- Die Daten der im Anwendungsgebiet vorgelegten einarmigen Studie IMPAACT bei Kindern sind unvollständig. Eine Darstellung aller relevanten Endpunkte zu Woche 48, welche auch für eine Gegenüberstellung mit den 48-Wochen-Ergebnissen der Studie SAILING bei Erwachsenen notwendig ist, liegt nicht vor. Eine vollständige Darstellung aller Endpunkte wäre für den pU möglich gewesen, denn er selbst zitiert eine Posterpublikation aus dem Jahr 2016 mit Daten zu Woche 48 [16].
- Im Dossier fehlt die Gegenüberstellung der Patientencharakteristika sowie der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte zwischen der einarmigen Studie IMPAACT bei Kindern und der RCT SAILING bei Erwachsenen. Entsprechend fehlt auch eine kritische Auseinandersetzung mit den zu beobachtenden Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen. Eine solche Auseinandersetzung mit den vom pU vorgelegten Studien spräche gegen eine Übertragung der Studienergebnisse auf Kinder:
 - Die Patientencharakteristika der Kinder in der Studie IMPAACT unterscheiden sich in Bezug auf Ethnie und Krankheitsausprägung teils erheblich von denen der Erwachsenen in der Studie SAILING (Anhang B). Nur 17 % der Kinderpopulation waren Weiße, im Gegensatz zu 50 % der Erwachsenenpopulation. Der Anteil der Patienten mit bereits ausgeprägter Acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS)-Erkrankung war unter den Erwachsenen fast doppelt so hoch wie bei den Kindern (49 % versus 26 %). Eine Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl bei Studienbeginn unter 350/μl hatten nur 22 % der Kinder, aber 72 % der Erwachsenen. Umgekehrt verhält es sich mit der Viruslast: der Anteil der Kinder mit einer Ausgangsviruslast $\geq 50\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA) Kopien/ml war etwa doppelt so hoch wie bei den Erwachsenen (61 % versus 30 %).
 - Die Übertragung der Therapieeffekte aus der Erstbewertung A14-08 bei Erwachsenen wird durch die vorgelegten Daten nicht gestützt. Bei vorbehandelten Erwachsenen gründet der Zusatznutzen von Dolutegravir auf einem geringeren Schaden bei den Endpunkten schwere unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3–4 (Division of AIDS [DAIDS]) und Erkrankungen des Nervensystems [5]. Beim Vergleich der schweren UE Grad 3–4 (DAIDS) zu Woche 48 zwischen den Studien IMPAACT (Daten aus Poster-Publikation) bei Kindern und SAILING bei Erwachsenen zeigt sich ein deutlich höherer Anteil von Patienten mit Ereignis (17,4 %) in der Studie IMPAACT verglichen mit 9,8 % im Dolutegravir-Arm der Studie SAILING. Für die Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Studie SAILING eine Effektmodifikation

nach Alter. Ein geringerer Schaden von Dolutegravir zeigt sich nur bei älteren Patienten (≥ 50 Jahre), aber nicht bei jüngeren Patienten (< 50 Jahren).

- Darüber hinaus legt der pU keine Ergebnisse zu AIDS-definierenden Ereignissen vor, obwohl aus den Dossierbewertungen A14-08 und A14-34 bekannt ist, dass dieser Endpunkt als patientenrelevant eingeschätzt wird [5,17].
- Der pU zeigt nicht, dass für die Kinder in der Studie IMPAACT Integraseinhibitoren die erste Therapieoption im Sinne einer individuellen ART darstellen. Nur für diese Teilpopulation der vorbehandelten Patienten hatte der G-BA auf Basis der Studie SAILING einen Zusatznutzen von Dolutegravir festgestellt. Denn in der Studie SAILING wurde die Behandlung mit einem Integraseinhibitor (Dolutegravir oder Raltegravir) aufgrund der vorhandenen Resistenzen gegen mindestens 2 Wirkstoffklassen bei den eingeschlossenen Patienten als optimierte individuelle Therapie angesehen [5]. In der Studie IMPAACT liegen Angaben zu Resistenzen bei Studienbeginn nicht vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Dolutegravir für diese Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	eine antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)	Zusatznutzen nicht belegt
2	ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 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	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. ART: antiretrovirale Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren</p>			

Ein Zusatznutzen von Dolutegravir ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis seines Versuchs der Übertragung von Ergebnissen für erwachsene Patienten auf die pädiatrische Zielpopulation in der vorliegenden Indikation für vorbehandelte und terapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Fragestellung 1 (therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren) eine ART aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem nicht nukleosidalen Reverse-Transkriptaseinhibitor (NNRTI) (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 (ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren) benennt der pU eine individuelle ART 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Damit folgt der pU für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BA.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dolutegravir bei mit HIV-1 infizierten Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Dem wird gefolgt.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung legt der pU zunächst Einschlusskriterien zur Identifizierung von RCT im Anwendungsgebiet fest. Da keine RCT identifiziert wurden, wurden vom pU auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen. Den vom pU genannten Einschlusskriterien zur Identifizierung von RCT wird gefolgt. Zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen verzichtet der pU auf die Festlegung des Kriteriums „Vergleichstherapie“. Dies ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich ist in einem solchen Fall eine Informationsbeschaffung auch für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Darüber hinaus verzichtet der pU bei den Kriterien für die weiteren Untersuchungen im Gegensatz zu den Kriterien für RCT auf eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird unabhängig vom Studientyp eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen als erforderlich angesehen.

Übertragung von Studienergebnissen

Da für Dolutegravir für das vorliegende Anwendungsgebiet nur eine einarmige pädiatrische Studie vorliegt, soll die Nutzenbewertung des pU auf Basis einer Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation erfolgen. Als Einschlusskriterium definiert der pU RCT bei erwachsenen Patienten zum Vergleich von Dolutegravir mit der vom G-BA für die Nutzenbewertung A14-08 für Erwachsene definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie [3-5]. So benennt der pU für therapienaive Erwachsene Efavirenz in Kombination mit 2 NRTI (Abacavir + Lamivudin oder Tenofovir + Emtricitabin) als Einschlusskriterium für die Vergleichstherapie. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene weicht von der in der vorliegenden Nutzenbewertung für Kinder benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab (siehe Abschnitt 2.3). Tenofovir ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse Erwachsener auf Kinder zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung durch den pU aus mehreren Gründen unzureichend. Dies wird in den Abschnitten 2.3 und 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im pädiatrischen Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU im pädiatrischen Anwendungsgebiet unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat keine originäre Suche in MEDLINE durchgeführt, sondern lediglich eine Suche in der Datenbank Embase, die ebenfalls MEDLINE-Referenzen beinhaltet. Dadurch konnte der pU aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen nicht identifizieren.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante RCT zu Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im pädiatrischen Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren.

Weitere Untersuchungen

Studien zu Dolutegravir

Der pU hat zu Dolutegravir im pädiatrischen Anwendungsgebiet gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Dolutegravir zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im pädiatrischen Anwendungsgebiet durchgeführt. Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dadurch wird beispielsweise eine einarmige Studie bei vorbehandelten Kindern mit Raltegravir, die der pU in seinem Studienbericht zur Studie IMPAACT selbst zitiert, nicht berücksichtigt [14,15]. Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig.

Studien bei Erwachsenen

Für die Übertragung von Ergebnissen der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Zielpopulation zieht der pU RCT zu Dolutegravir bei Erwachsenen heran. Der pU hat gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten.

Eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools bei Erwachsenen wurde nicht durchgeführt, da das Vorgehen des pU zur Übertragung von Ergebnissen für Erwachsene auf Kinder ungeeignet ist. Im Zuge der Vollständigkeitsprüfung im Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren ist jedoch aufgefallen, dass beispielsweise eine vom pU selbst durchgeführte RCT bei therapienaiven Erwachsenen zum Vergleich von Dolutegravir mit Darunavir/Ritonavir existiert, welche der pU nicht berücksichtigt [7] (siehe Abschnitt 2.3).

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU hat im Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter von ≥ 6 und < 12 Jahren keine RCT zu Dolutegravir für einen direkten oder indirekten Vergleich und auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt.

Die Suche des pU nach weiteren Untersuchungen ergab die Studie IMPAACT. Es handelt sich dabei um eine einarmige, offene Studie mit Dolutegravir im pädiatrischen Anwendungsgebiet. Die Suche des pU nach weiteren Untersuchungen bei Erwachsenen ergab die RCT SPRING-1, SINGLE, SAILING und OSTEODOLU. Der pU zieht diese Studien (mit Ausnahme der Studie OSTEODOLU) sowie die Studie IMPAACT für den Versuch heran, die Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder zu übertragen.

Die Studien SPRING-1, SINGLE und SAILING sind bereits aus der Dossierbewertung A14-08 bekannt [5]. In der Studie SINGLE erhielten alle Patienten Tenofovir, in der Studie SPRING-1 wurden 2 Drittel der Patienten mit Tenofovir behandelt. Da Tenofovir nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder ist, sind die Ergebnisse dieser Studien nicht auf Kinder übertragbar. In die Studie SAILING wurden vorbehandelte Erwachsene eingeschlossen, die Resistenzen gegen mindestens 2 ART-Wirkstoffklassen aufwiesen. Entsprechend wären die Ergebnisse dieser Studie nur auf vorbehandelte Kinder übertragbar, die diesem Einschlusskriterium entsprechen. Der pU weist nicht nach, dass die Kinder der Studie IMPAACT dieses Einschlusskriterium erfüllen.

Bei den in die Studie OSTEODOLU eingeschlossenen Patienten handelt es sich um eine Population von 73 HIV-infizierten, virologisch supprimierten (Viruslast < 50 Kopien/ml) Erwachsenen mit Osteopenie oder Osteoporose mit stabiler proteaseinhibitorbasierter HIV-Medikation und somit ohne erkennbare Umstellungsindikation. Primäres Ziel dieser Studie war die Verbesserung der Knochenmineraldichte in Patienten, die die Therapie fortführen, verglichen mit Patienten die auf Dolutegravir wechseln. Die Ergebnisse dieser Studie sind somit für die Übertragung von Ergebnissen auf Kinder nicht geeignet, und werden auch vom pU in seinem Dossier nur zusätzlich dargestellt.

Weitere Angaben zum Design und zu den Ergebnissen der Studie IMPAACT sowie zum Versuch des pU, die Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie SAILING auf Kinder zu übertragen, sind Abschnitt 2.4 sowie Anhang A und Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte werden daher nicht kommentiert.

Die vom pU herangezogenen Daten sowie das Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens von Dolutegravir sind den Abschnitten 2.3 und 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dolutegravir herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dolutegravir herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die als weitere Untersuchungen vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen werden aus diesem Grund nicht kommentiert.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU weist daraufhin, dass sich aus den Ergebnissen der Studie IMPAACT auf Grund des einarmigen Studiendesigns nicht unmittelbar ein Zusatznutzen ableiten lässt, die Ergebnisse jedoch dazu dienen, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population der Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren zu belegen. Als Basis für die Übertragung von Studienergebnissen übernimmt der pU die Ergebnisse aus den entsprechenden Abschnitten von Modul 4 des Dossiers für Dolutegravir bei Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren [18]. Nach Ansicht des pU beruht der Nachweis des Zusatznutzens für den „Evidenztransfer“ auf den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien bzw. deren metaanalytischen Zusammenfassung und somit dem höchsten Evidenzgrad.

Es ist richtig, dass die Ergebnisse randomisierter klinischer Studien beziehungsweise deren metaanalytische Zusammenfassung dem höchsten Evidenzgrad entsprechen. Diese liegen jedoch nicht für die Population im Anwendungsgebiet vor.

Die Umsetzung der Übertragung von Studienergebnissen erwachsener Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation durch den pU ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Eine ausführliche Begründung ist den Abschnitten 2.3 und 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der einarmigen Studie IMPAACT bei Kindern im Alter zwischen ≥ 6 und < 12 Jahren, sowie als Basis für die Übertragung von Studienergebnissen für Erwachsene auf Kinder die Ergebnisse der Nutzenbewertung von Dolutegravir bei erwachsenen Patienten [3] herangezogen werden.

Der pU leitet sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dolutegravir ab.

Der pU gründet diesen Zusatznutzen zum einen auf die einarmige pädiatrische Zulassungsstudie IMPAACT und zum anderen auf die Übertragung von Studienergebnissen Erwachsener auf pädiatrische Patienten. Aus Sicht des pU ist es möglich, die Ergebnisse aus dem Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir [5] sowie aus dem Beschluss des G-BA [3] auf Kinder zu übertragen. Der pU zitiert mehrere Quellen, um dies zu belegen [19-24]. Darüber hinaus argumentiert der pU, dass ein ähnlicher Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang zwischen der Exposition und der antiviralen Aktivität in der Population der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen zu erwarten sei, da HIV-Medikamente auf virale Moleküle zielen, die nicht Bestandteil des menschlichen Organismus sind. Die Übertragung von Ergebnissen der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet der pU weiterhin mit vergleichbaren Wirkstoffspiegeln bei Kindern, die im Bereich von vordefinierten, an den pharmakologischen Zielgrößen bei erwachsenen Patienten angelegten Zielgrößen lägen. Eine Übertragung der Wirksamkeitsdaten aus RCT bei Erwachsenen auf Kinder sei deshalb zulässig.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung ist den Abschnitten 2.3 und 2.4 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dolutegravir eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage von weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet sowie im Anwendungsgebiet der Erwachsenen damit, dass ihm zum gegenwärtigen Zeitpunkt und nach Durchführung der Recherche keine RCT bekannt seien, welche Dolutegravir als Intervention in der vorliegenden Indikation untersuchen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung ist den Abschnitten 2.3 und 2.4 der vorliegenden Dossierbewertung zu entnehmen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten, beschreibt aber nicht, warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Auf eine Kommentierung der Verwendung von Surrogatendpunkten wird verzichtet, da die im Dossier vorliegenden Daten für die Nutzenbewertung im pädiatrischen Anwendungsgebiet nicht geeignet sind.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Dolutegravir [13]. Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit HIV bei Kindern ab einem Alter von ≥ 6 Jahren.

In der vorliegenden Bewertung sind nur Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zu betrachten, da diese neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen sind.

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in therapienaive und ART-vorbehandelte Kinder.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass aufgrund des Auftretens von Resistenzen ein häufiger Therapiewechsel notwendig sei und verweist auf den Bedarf an neuen Therapieoptionen mit geringerem Resistenzrisiko bei besserer Verträglichkeit für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [25]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 10.01.2017. Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2005 bis 2016. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedefälle in den jeweiligen Diagnosejahren adjustiert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die ab dem Jahr 2005 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2016 in die Alterskategorie ≥ 6 bis < 12 Jahre fallen. Er nimmt an, dass sämtliche gemeldeten Fälle zum Abfragezeitpunkt noch leben und ermittelt so eine Anzahl von 113 Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die im Jahr 2016 mit HIV infiziert sind.

Basierend auf Daten des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes [26,27] geht der pU bei Kindern < 18 Jahren von einem GKV-Anteil von 96,5 % aus, den er auf die zuvor ermittelte Patientenzahl überträgt. Somit ergibt sich laut pU in der GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 110 Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind.

Der pU unterscheidet bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nicht zwischen therapienaiven und ART-vorbehandelten Kindern, ohne dies zu begründen.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedaten und sind weitgehend nachvollziehbar. Folgende methodischen Schwächen führen jedoch zu Unsicherheit der Angaben: Der pU berücksichtigt keine Sterbefälle. Des Weiteren ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Kinder, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt. Darüber hinaus ergibt eine aktuellere Abfrage anhand der vom pU verwendeten Datenbank mit dem Abfragedatum 30.03.2017 eine geringfügig höhere Anzahl gemeldeter Fälle für das Diagnosejahr 2016.

Das Dossier beinhaltet außerdem keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in therapienaive und ART-vorbehandelte Kinder.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU gibt an, dass aus den vorliegenden Daten keine Aussagen über wesentliche Änderungen der Prävalenz oder Inzidenz von HIV bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren abzuleiten sind.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, bestimmt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine ART aus
 - 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und
 - einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir).

Der pU verzichtet auf eine Angabe zu den Kosten der 2 NRTI, weil diese laut pU sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel Dolutegravir als auch bei der zweckmäßigen

Vergleichstherapie die Hintergrundtherapie darstellen. Er macht Angaben zu den Kosten von Efavirenz und Nevirapin sowie zu den Kosten von Lopinavir, Atazanavir und Darunavir, letztere jeweils in Kombination mit Ritonavir.

Für ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Mit Verweis auf die Leitlinie zur ART bei Kindern und Jugendlichen [28] aus dem Jahr 2013 operationalisiert der pU die individuelle ART als Therapieregime bestehend aus 2 NRTI und einem 3. Partner. Da laut pU die Kosten für 2 NRTI sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, macht er zu diesen Kosten keine Angaben. Er gibt die Kosten der folgenden möglichen Kombinationspartner an: Efavirenz, Nevirapin, Raltegravir und Enfuvirtid sowie Darunavir, Atazanavir und Lopinavir, letztere jeweils in Kombination mit Ritonavir.

Die folgende Bewertung der Kosten bezieht sich auf die Angaben des pU zu einzelnen Wirkstoffen. Zusätzlich fallen jeweils Kosten einer Hintergrundtherapie an, die der pU nicht darstellt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [13,29-36]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch der angegebenen Wirkstoffe richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU gibt basierend auf den Fachinformationen [13,29-36] jeweils eine Unter- und eine Obergrenze an.

Die Dosierempfehlungen in der Fachinformation von Dolutegravir beziehen sich auf Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 15 kg [13]. Daher wird vom pU sowohl für Dolutegravir als auch für die von ihm dargestellten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Körpergewicht von 15 kg für die Ermittlung der Untergrenze zugrunde gelegt.

Bei Nevirapin setzt der pU eine Untergrenze von 200 mg täglich an. Gemäß der Fachinformation [32] ist jedoch bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg von einem geringeren Verbrauch auszugehen.

Der pU geht bei der Fixkombination Lopinavir in Kombination mit Ritonavir von oral zu verabreichenden Filmtabletten aus. Es ist jedoch auch eine Lösung zum Einnehmen verfügbar. Bei Berücksichtigung dieser Darreichungsform ergibt sich gemäß der Fachinformation [37] für den Verbrauch eine geringere Untergrenze (2-mal täglich 150 / 37,5 mg statt 2-mal täglich 200 / 50 mg).

Zur Ermittlung der Obergrenze des Verbrauchs greift der pU jeweils auf die maximale Dosierung bei Kindern gemäß den Fachinformationen zurück [13,29-36].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dolutegravir in der Wirkstärke 50 mg je Tablette sowie von Nevirapin, Darunavir, Atazanavir, Ritonavir, Raltegravir, Enfuvirtid und der Fixkombination bestehend aus Lopinavir und Ritonavir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2017 wieder.

Dolutegravir ist in der Wirkstärke 10 mg je Tablette mit Stand vom 01.04.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Kostendarstellung ist für diese Wirkstärke überschätzt. Der Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V bleibt bei den Berechnungen des pU unberücksichtigt.

Der pU berücksichtigt bei Efavirenz für die Unter- und Obergrenze unterschiedliche Darreichungsformen: Hartkapseln und Filmtabletten. Bei der Darreichungsform Filmtablette bezieht er nicht das wirtschaftlichste Präparat (Efavirenz Medicopharm) in seine Berechnungen ein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an und begründet dies damit, dass zwischen Dolutegravir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme zusätzlich notwendiger Leistungen bestehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4. Die Angaben weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten auf.

Bei den Kosten von Dolutegravir ist die Obergrenze plausibel. Die Untergrenze wird vom pU geringfügig überschätzt, da der Herstellerrabatt in der geringeren Wirkstärke unberücksichtigt bleibt.

Für die Angaben des pU zu den einzelnen Wirkstoffen der ART bei therapie-naiven Kindern ergibt sich folgende Bewertung:

Der pU berücksichtigt bei Efavirenz für die Unter- und Obergrenze unterschiedliche Darreichungsformen: Hartkapseln und Filmtabletten. Die Untergrenze ist plausibel. Die Obergrenze ist hingegen überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat in seine

Berechnungen einbezieht. Wird ausschließlich die Darreichungsform Hartkapsel verwendet, ergibt sich eine höhere Obergrenze.

Die Obergrenze der Kosten von Nevirapin ist plausibel. Bei der Untergrenze ist aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs von einer Überschätzung auszugehen.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Darunavir sind plausibel.

Bei den Kosten von Atazanavir ist die Untergrenze des pU plausibel. Die Obergrenze hingegen ist unterschätzt, da der pU – trotz korrekter Rabatte und Kosten pro Packung – zu geringe Arzneimittelkosten ausweist.

Die vom pU angegebenen Kosten von Ritonavir sowie von der Fixkombination bestehend aus Lopinavir und Ritonavir beziehen sich auf oral zu verabreichende Filmtabletten und sind für diese Darreichungsform plausibel. In beiden Fällen steht alternativ eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, bei der geringere Kosten anfallen. Gemäß der Fachinformationen der Fixkombination Lopinavir mit Ritonavir [35,37] ist zusätzlich bei der Lösung zum Einnehmen von einer geringeren Untergrenze des Verbrauchs als bei der Darreichungsform Filmtablette auszugehen.

Aus den Angaben des pU zu den einzelnen Wirkstoffen der individuellen ART bei ART-vorbehandelten Kindern ergibt sich eine Spanne, deren Untergrenze sich auf Efavirenz und deren Obergrenze sich auf Enfuvirtid bezieht. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze sind plausibel.

Sowohl bei den therapie-naiven als auch bei den ART-vorbehandelten Kindern fallen zusätzlich zu den angegebenen Kosten der einzelnen Wirkstoffe die Kosten einer Hintergrundtherapie an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind, für Dolutegravir als 3. Kombinationspartner einer ART von einem Versorgungsanteil von 35 % aus. Dies begründet er unter anderem damit, dass aufgrund von stärker eingeschränkten Therapieoptionen von einem höheren Marktanteil als bei Erwachsenen sowie Jugendlichen und Kindern ≥ 12 Jahren (laut pU ca. 25 %) auszugehen ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind weitgehend nachvollziehbar, aber mit Unsicherheit behaftet. Der pU berücksichtigt keine Sterbefälle. Des Weiteren ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Kinder, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen. Laut der Dossiervorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage

kommt. Darüber hinaus ergibt eine aktuellere Abfrage anhand der vom pU verwendeten Datenbank eine geringfügig höhere Anzahl gemeldeter Fälle für das Diagnosejahr 2016.

Das Dossier beinhaltet außerdem keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in therapienaive und ART-vorbehandelte Kinder.

Die Bewertung der Kosten bezieht sich auf die Angaben des pU zu einzelnen Wirkstoffen. Zusätzlich fallen jeweils Kosten einer Hintergrundtherapie an, die der pU nicht darstellt. Er geht davon aus, dass diese Kosten bei Dolutegravir und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen anfallen. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, da der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Bei den Kosten von Dolutegravir ist die Obergrenze plausibel. Die Untergrenze wird vom pU geringfügig überschätzt, da der Herstellerrabatt in der geringeren Wirkstärke unberücksichtigt bleibt.

Für die Angaben des pU zu den einzelnen Wirkstoffen der ART bei therapienaiven Kindern ergibt sich folgende Bewertung:

Bei den Kosten von Efavirenz ist die Untergrenze des pU, die sich auf die Darreichungsform Hartkapsel bezieht, plausibel. Die Obergrenze bezieht sich auf die Darreichungsform Filmtablette und ist überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat in seine Berechnungen einbezieht. Wird ausschließlich die Darreichungsform Hartkapsel verwendet, ergibt sich eine höhere Obergrenze.

Die Obergrenze der Kosten von Nevirapin ist plausibel. Bei der Untergrenze ist aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs von einer Überschätzung auszugehen.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Darunavir sind plausibel.

Bei den Kosten von Atazanavir ist die Untergrenze des pU plausibel. Die Obergrenze hingegen ist unterschätzt, da der pU – trotz korrekter Rabatte und Kosten pro Packung – zu geringe Arzneimittelkosten ausweist.

Die vom pU angegebenen Kosten von Ritonavir sowie von der Fixkombination bestehend aus Lopinavir und Ritonavir sind für die Darreichungsform Filmtablette plausibel. In beiden Fällen steht alternativ eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, bei der geringere Kosten anfallen. Bei der Fixkombination Lopinavir mit Ritonavir ist zusätzlich bei der Lösung zum Einnehmen von einer geringeren Untergrenze des Verbrauchs als bei der Darreichungsform Filmtablette auszugehen.

Aus den Angaben des pU zu den einzelnen Wirkstoffen der individuellen ART bei ART-vorbehandelten Kindern ergibt sich eine Spanne, deren Untergrenze sich auf Efavirenz und deren Obergrenze sich auf Enfuvirtid bezieht. Diese Kosten sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit HIV bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir für die Patientenpopulation der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Dolutegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren	eine antiretrovirale Therapie aus 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) oder einem Proteaseinhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir)	Zusatznutzen nicht belegt
2	ART-vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 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	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
ART: antiretrovirale Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren; NNRTI: nicht nukleosidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Dolutegravir	Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind, davon:	110	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind weitgehend nachvollziehbar, aber mit Unsicherheit behaftet. Der pU berücksichtigt keine Sterbefälle. Des Weiteren ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Kinder, die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl der Patienten anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt. Darüber hinaus ergibt eine aktuellere Abfrage anhand der vom pU verwendeten Datenbank eine geringfügig höhere Anzahl gemeldeter Fälle für das Diagnosejahr 2016. Das Dossier beinhaltet außerdem keine Angaben zur Aufteilung der Zielpopulation in therapienaive und ART-vorbehandelte Kinder.
	therapienaiv	keine Angabe	
	ART-vorbehandelt	keine Angabe	
<p>a: Angaben des pU ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Dolutegravir + Hintergrundtherapie ^b	therapienaive Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind	3486,96–8650,95 + Kosten für eine Hintergrundtherapie ^c	Bei den Kosten von Dolutegravir ist die Obergrenze plausibel. Die Untergrenze ist geringfügig überschätzt, da der Herstellerrabatt in der geringeren Wirkstärke unberücksichtigt bleibt.
Efavirenz + 2 NRTI ^d		2120,45–2621,39 + Kosten für 2 NRTI ^c	Bei Efavirenz ist die Untergrenze des pU, die sich auf die Darreichungsform Hartkapsel bezieht, plausibel. Die Obergrenze bezieht sich auf die Darreichungsform Filmtablette und ist überschätzt, da der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat in seine Berechnungen einbezieht. Wird nur die Darreichungsform Hartkapsel verwendet, ergibt sich eine höhere Obergrenze.
Nevirapin + 2 NRTI ^d		3294,13–6588,25 + Kosten für 2 NRTI ^c	Die Obergrenze der Kosten von Nevirapin ist plausibel. Bei der Untergrenze ist aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs von einer Überschätzung auszugehen.
Lopinavir / Ritonavir + 2 NRTI ^d		4698,71–9397,41 + Kosten für 2 NRTI ^c	Die Kosten der Fixkombination bestehend aus Lopinavir und Ritonavir sind für die Darreichungsform Filmtablette plausibel. Allerdings steht auch eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, bei der geringere Kosten anfallen und zusätzlich von einer geringeren Untergrenze des Verbrauchs auszugehen ist.
Atazanavir + Ritonavir + 2 NRTI ^d		5143,95–7715,92 + 646,33 + Kosten für 2 NRTI ^c	Bei den Kosten von Atazanavir ist die Untergrenze des pU plausibel. Die Obergrenze hingegen ist unterschätzt, da der pU – trotz korrekter Rabatte und Kosten pro Packung – zu geringe Arzneimittelkosten ausweist. Die Kosten von Ritonavir sind für die Darreichungsform Filmtablette plausibel. Allerdings steht auch eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, bei der geringere Kosten anfallen.
Darunavir + Ritonavir + 2 NRTI ^d		7373,95–9831,93 + 646,33 + Kosten für 2 NRTI ^c	Die Angaben des pU zu den Kosten von Darunavir sind plausibel. Die Kosten von Ritonavir sind für die Darreichungsform Filmtablette plausibel. Allerdings steht auch eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung, bei der geringere Kosten anfallen.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Kommentar
Dolutegravir + Hintergrundtherapie ^b	ART-vor- behandelte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, die mit HIV infiziert sind	3486,96–8650,95 + Kosten für eine Hintergrundtherapie ^c	Bei den Kosten von Dolutegravir ist die Obergrenze plausibel. Die Untergrenze ist geringfügig überschätzt, da der Herstellerrabatt in der geringeren Wirkstärke unberücksichtigt bleibt.
individuelle ART		2120,45–25 226,25 + Kosten für eine Hintergrundtherapie ^c	Der pU gibt die Kosten möglicher einzelner Kombinationspartner an: Efavirenz, Nevirapin, Raltegravir und Enfuvirtid sowie Darunavir, Atazanavir und Lopinavir, letztere jeweils in Kombination mit Ritonavir. Es ergibt sich eine Spanne, deren Untergrenze sich auf Efavirenz und deren Obergrenze sich auf Enfuvirtid bezieht. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze sind plausibel.
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten. b: Der pU nimmt an, dass die Hintergrundtherapie von Dolutegravir der Hintergrundtherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. c: Der pU macht ausschließlich Angaben zu den Kosten von Dolutegravir und von einzelnen Kombinationspartnern der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Kosten einer Hintergrundtherapie fallen jeweils zusätzlich an. d: Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; NRTI: nukleosidaler Reverse-Transkriptaseinhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Tivicay® (Dolutegravir) sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Dolutegravir soll gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen.

Die Dosierung bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht ab 15 kg erfolgt gewichtsabhängig und unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Für Kinder, 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 eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt oder bei gleichzeitiger Anwendung mit Dofetilid.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die in der Fachinformation angegeben werden, betreffen neben den allgemeinen, für die antiretroviralen Substanzen typischen Hinweise die Gebiete Überempfindlichkeitsreaktionen und Arzneimittelwechselwirkungen.

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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschlusses 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; Dolutegravir [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 08.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Dolutegravir [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 08.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-08 [online]. 12.05.2014 [Zugriff: 18.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-133; Dolutegravir zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) [unveröffentlicht]. 2016.
7. ViiV Healthcare. Dolutegravir compared to darunavir/ritonavir , each in combination with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in ART-naive subjects (FLAMINGO): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.06.2016 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929>.
8. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: forty-eight-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(11): 1207-1213.

9. ViiV Healthcare, GlaxoSmithKline. A Phase I/II, multi-center, open-label study of the pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of GSK1349572, a novel integrase inhibitor, in combination regimens in HIV-1 infected infants, children, and adolescents: results of cohort I week 48/cohort iia week 24 analyses; study IMPAACT P1093 clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
10. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety of and immune response to dolutegravir in HIV-1 infected infants, children, and adolescents: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.04.2017 [Zugriff: 21.04.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847>.
11. Fundacio Lluita Contra la SIDA. Multicentre study to assess changes in bone mineral density of the switch from protease inhibitors to dolutegravir in HIV-1-infected subjects with low bone mineral density: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.11.2015 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822>.
12. Negredo E, Estrada V, Domingo P, Del Mar Gutiérrez M, Mateo GM, Puig J et al. Switching from a ritonavir-boosted PI to dolutegravir as an alternative strategy in virologically suppressed HIV-infected individuals. J Antimicrob Chemother 2017; 72(3): 844-849.
13. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2017 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. Clin Infect Dis 2014; 58(3): 413-422.
15. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety and pharmacokinetics (PK) of raltegravir in HIV (human immunodeficiency virus)-infected children and adolescents: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.10.2016 [Zugriff: 08.05.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485264>.
16. Wiznia A, Alvero C, Fenton T, George K, Townley E, Harzra R et al. IMPAACT 1093: dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children; 48-week results [online]. 25.02.2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.croiconference.org/sessions/impaaact-1093-dolutegravir-6-12-year-old-hiv-infected-children-48-week-results>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-34 [online]. 18.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 265). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

18. ViiV Healthcare. Dolutegravir (Tivicay): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV); medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 07.02.2014 [Zugriff: 02.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-454/20140207_Modul4A_Dolutegravir.pdf.
19. Office of Aids Research Advisory Council. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
20. Food and Drug Administration. Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [online]. 10.2005 [Zugriff: 05.09.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073153.pdf>.
21. Lehmann B, Mentzer D, Fischer T, Mallinckrodt-Pape K. Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2009; 52(4): 410-416.
22. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [online]. In: Amtsblatt der Europäischen Union 2006; 49(L378): 1-19. [Zugriff: 14.02.2017]. URL: https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.
23. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf.
24. European Medicines Agency. ICH topic E 11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population [online]. 01.2001 [Zugriff: 20.01.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.
25. Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0 [online]. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: <https://survstat.rki.de>.
26. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch: Deutschland und Internationales; 2016. [online] 2016. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch.html>.

27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2014 [online]. 19.03.2015 [Zugriff: 16.01.2017].
URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2014.pdf.
28. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS, Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen [online]. 17.03.2013 [Zugriff: 09.01.2017].
URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20bei%20Kindern%20und%20Jugendlichen.pdf>.
29. Roche. Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 12.2015 [Zugriff: 16.01.2017].
URL: <http://www.fachinfo.de/>.
30. MSD. ISENTRESS 100 mg Kautabletten; ISENTRESS 25 mg Kautabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 20.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
31. Janssen. PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 20.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
32. Boehringer Ingelheim. Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 20.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
33. Bristol-Myers Squibb. REYATAZ 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
34. Bristol-Myers Squibb. SUSTIVA 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 01.2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
35. Abbvie. Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
36. Abbvie. Norvir 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2016 [Zugriff: 30.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
37. AbbVie. Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 10.04.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

Anhang A – Fragestellung 2: Charakterisierung der Studie IMPAACT

Tabelle 9: Charakterisierung der Studie IMPAACT – Dolutegravir

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IMPAACT	einarmig, offen	ART-vor-behandelte, mit HIV-1 infizierte Kinder und Jugendliche (≥ 4 Wochen bis < 18 Jahre) ohne vorhergehende Behandlung mit einem Integrase-inhibitor	Dolutegravir <u>Kohorte I (≥ 12 bis < 18 Jahre)</u> (N = 23) (Phase I: N = 10; Phase II: N = 13) ^b <u>Kohorte IIA (≥ 6 bis < 12 Jahre)</u> (N = 23) (Phase I: N = 11; Phase II: N = 12) ^b jeweils zusätzlich zu einer optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrundtherapie ^c <u>Kohorten IIB, III, IV und V</u> Dolutegravir ^d <u>vom pU ausgewertete Teilpopulation:</u> Kinder und Jugendliche (≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening ≤ 30 Tage ▪ Behandlung: 48 Wochen; im Anschluss Follow-up unter Behandlung für mindestens 3 weitere Jahre ▪ Beobachtung: mindestens 3 Jahre 	14 Zentren in Südafrika, Thailand, USA 04/2011–laufend Kohorte IIA: Datenschnitt 02/2015	Primär: UE Sekundär: UE, virologisches Ansprechen, Veränderung der CD4-Zellzahl
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Die Studienteilnehmer wurden je Kohorte in 2 Phasen eingeschlossen. Phase I: pharmakokinetische Analysen zur Dosisfindung. Eine Dosisanpassung konnte aufgrund der pharmakokinetischen Ergebnisse erfolgen; Phase II: die Behandlung der in Phase II eingeschlossenen Patienten erfolgte mit der aus Phase I ermittelten Dosis ohne weitere Dosisanpassung. Eingeschlossene Patienten der Phase I wurden nach Ende der Phase I entsprechend der ermittelten optimalen Dosis weiterbehandelt.</p> <p>c: für Patienten der Phase I wurde die Optimierung der Hintergrundtherapie erst 5–10 Tage nach Beginn der Dolutegravirgabe und nach Durchführung der pharmakokinetischen Analysen durchgeführt.</p> <p>d: Dolutegravir als orale Suspension; diese Kohorten sind für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); N: Anzahl eingeschlossener Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Dolutegravir

Studie	Intervention
IMPAACT	<p>Dolutegravir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase I: Dolutegravir in initialer Dosis von circa 1mg/kg 1-mal täglich oral gemäß 4 Gewichtsklassen^a zusätzlich zu einer bestehenden stabilen, fehlgeschlagenen antiretroviralen Therapie oder als Monotherapie für Patienten ohne antiretrovirale Therapie. Nach 5–10 Tagen erfolgte eine intensive pharmakokinetische Analyse. Im Anschluss wurde die Hintergrundtherapie optimiert. ▪ Phase II: Dolutegravir 1-mal täglich oral mit der in Phase I bestimmten Dosierung + optimierte antiretrovirale Hintergrundtherapie <hr/> <p>optimierte antiretrovirale Hintergrundtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens eine voll aktive Substanz <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Etravirin (außer in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir), Raltegravir, Elvitegravir ▪ Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Barbiturate, Dibenzazepine, Johanniskraut oder Phenytoin) ▪ anti-HCV Medikamente
<p>a: Körpergewicht 15 bis < 20 kg: 20 mg; Körpergewicht 20 bis < 30 kg: 25 mg; Körpergewicht 30 bis < 40 kg: 35 mg; Körpergewicht ≥ 40 kg: 50 mg</p>	
<p>HCV: Hepatitis C-Virus</p>	

Anhang B – Fragestellung 2: Studien IMPAACT und SAILING: Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien IMPAACT (Teilpopulation: Kinder ≥ 6 und < 12 Jahre) und SAILING (Erwachsene)

Charakteristika Kategorie	IMPAACT	SAILING
	≥ 6 und < 12 Jahre	Erwachsene
	Dolutegravir N = 23	Dolutegravir N = 360 ^a
	n (%)	n (%)
Alter, MW (SD)	9 (2)	43 (11)
Geschlecht w/m (%)	30/70	30/70
Ethnie		
weiß	4 (17)	- (50)
nicht weiß	16 (70) ^{b, c}	- (49) ^b
unbekannt / mehr als eine Ethnie	3 (13) ^c	-
Ausgangsviruslast		
$< 50\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml	9 (39) ^c	249 (70) ^c
$\geq 50\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml	14 (61)	105 (30) ^c
CD4-Zellzahl zu Studienbeginn		
$< 350/\mu\text{l}$	5 (22) ^c	255 (72) ^c
$\geq 350/\mu\text{l}$	18 (78) ^c	99 (28) ^c
HIV Krankheitsstatus (CDC HIV-Kategorie)		
asymptomatisch (A)	k. A.	111 (31)
symptomatisch (B)	k. A.	70 (20)
AIDS (C)	6 (26) ^d	173 (49)
Resistenzen gegen mindestens 2 ART Wirkstoffklassen bei Studienbeginn ^e	k. A.	354 (100)
Zeit unter ART Vorbehandlung in Wochen, Median	321 ^c	348

a: Anzahl der randomisierten Patienten; die Angaben (n und Prozent) in der Tabelle beziehen sich auf eine modifizierte ITT-Population (Dolutegravir: n = 354).
b: überwiegend Patienten afrikanischer oder afroamerikanischer Abstammung
c: eigene Berechnung
d: beinhaltet CDC HIV-Kategorie C oder HIV-Stadium 3
e: Einschlusskriterium in der Studie SAILING
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ART: antiretrovirale Therapie; CD4: Cluster of Differentiation 4;
CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: humanes Immundefizienzvirus; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der eingeschlossenen bzw. randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure;
SD: Standardabweichung; w: weiblich

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ingo Niemetz	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?