

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Lamivudin (Dovato)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	23
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Vertreter der INI.....	13
Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Vertreter der NRTI.....	13
Tabelle 2-5: In Deutschland zugelassene Vertreter der NNRTI	14
Tabelle 2-6: In Deutschland zugelassene Vertreter der PI.....	15
Tabelle 2-7: In Deutschland zugelassene Vertreter der EI.....	16
Tabelle 2-8: In Deutschland zugelassene Kombinationstherapien	16
Tabelle 2-9: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	18
Tabelle 2-10: Virologisches Ansprechen auf die randomisierte Behandlung zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus).....	21
Tabelle 2-11: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel Dolutegravir	6
Abbildung 2-2: Strukturformel Lamivudin	7
Abbildung 2-3: Empfohlene und alternative Therapiekombinationen.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	geboostert mit Ritonavir
2DR	<i>Two Drug Regimen</i>
3TC	Lamivudin
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
DTG	Dolutegravir
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i>
EI	Entry-Inhibitoren
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INI	Integrase-Inhibitoren
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren
kg	Kilogramm
NNRTI	Nicht-nukleosidale/ Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitoren
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse-Transkriptase
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dolutegravir/Lamivudin
Handelsname:	Dovato*
ATC-Code:	J05AR25

* Dovato ist Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15613501	EU/1/19/1370/001	50 mg Dolutegravir + 300 mg Lamivudin	30 Stück
15613518	EU/1/19/1370/002	50 mg Dolutegravir + 300 mg Lamivudin	90 (3x30) Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Dovato enthält als Festkombination die Wirkstoffe Dolutegravir und Lamivudin und wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt.

Dolutegravir (DTG) zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) oder üblicherweise (und hier im Folgenden) kurz als Integrase-Inhibitoren (INI) bezeichnet. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer-Schritt bei der Integration der retroviralen DNA (*deoxyribonucleic acid*) blockiert (1). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.

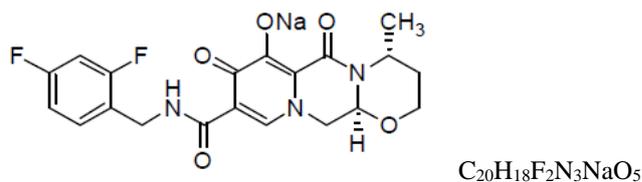


Abbildung 2-1: Strukturformel Dolutegravir

Lamivudin (3TC) ist ein nukleosidanaloger Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und ein Derivat des Nukleosids Cytidin. Es wird durch intrazelluläre Phosphorylierung in einen aktiven Metaboliten überführt, der mit der Reversen Transkriptase interagiert wodurch er im Ergebnis die Bildung weiterer viraler DNA durch daraus folgenden DNA-Kettenabbruch blockiert. Durch den Abbruch der Transkription wird keine vollständige virale DNA für die Integration in die Wirts-DNA gebildet und die dauerhafte Infektion der Wirtszelle unterbunden. Außerdem wirkt Lamivudin auch über die kompetitive Hemmung der Reversen Transkriptase (2).

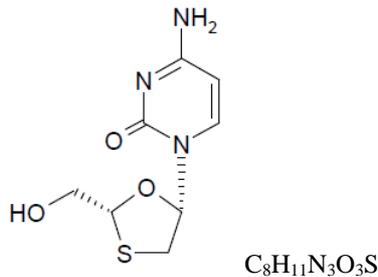


Abbildung 2-2: Strukturformel Lamivudin

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Dovato ist die Festkombination aus dem INI Dolutegravir und dem NRTI Lamivudin. Dovato ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (3).

Neben **Integrase-Inhibitoren (INI)** und **nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)** stehen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion auch Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur Verfügung: **Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**, **Protease-Inhibitoren (PI)** und **Entry-Inhibitoren (EI)**.

Die Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen greifen in verschiedene Phasen des Replikationszyklus des HI-Virus ein. In Deutschland stehen Vertreter aus allen Klassen zur Therapie zur Verfügung, jedoch stellen nicht alle präferierte Therapieoptionen dar. Der Einsatz einer antiretroviralen Therapie (ART) sollte so frühzeitig wie möglich nach der Diagnosestellung einsetzen, erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen (4). Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u. a. am bisherigen Verlauf der Infektion, an evtl. vorliegenden Resistenzen, der Lebenssituation, evtl. Begleitinfektionen und -morbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente. Ziel der ART ist es, durch die maximale Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, wodurch die Immunfunktion verbessert und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen reduziert werden, das Risiko zur Krankheitsprogression zu vermindern, die Lebensqualität zu verbessern und das Überleben zu verlängern, sowie das Transmissionsrisiko zu verringern (4).

Wahl der ART nach aktuellen Leitlinien

Generell werden in der aktuellen Fassung der deutsch-österreichischen Leitlinien für die Initialtherapie derzeit Kombinationen aus drei Wirkstoffen empfohlen und Regimes aus zwei Wirkstoffen (*Two Drug Regimen*, 2DR) auf Grund der begrenzten Datenlage zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie (November 2017) noch nicht empfohlen (4).

Es werden zum jetzigen Zeitpunkt folgende Empfehlungen für die Initialtherapie gegeben:

Abbildung 2-3: Empfohlene und alternative Therapiekombinationen

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAF/FTC¹ - Abacavir/Lamivudin² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDF/FTC³ - TDF³ + Lamivudin 	+
	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atazanavir/r/c

¹ Kein Einsatz bei Schwangerschaft

² Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml oder hohem kardiovaskulärem Risiko

³ TDF = Tenofovir-Disoproxil-Fumarat, - Phosphat, -Maleat oder -Succinat, auch in Eintablettenregimen (TDF/FTC/RPV; TDF/FTC/EVG/c)

⁴ Nicht bei HIV-RNA >100.000 Kopien/ml (keine Zulassung)

Quelle: (4)

Diese genannten Therapieempfehlungen gelten zunächst für die Initialtherapie, finden jedoch auch bei Therapieumstellungen Anwendung, indem aus den vorhandenen Optionen - unter Beachtung von patientenindividuellen Faktoren - bestmöglich wirksame und verträgliche Therapieoptionen identifiziert werden, die zudem in Bezug auf die Therapieadhärenz die besten Erfolgsaussichten beinhalten (bevorzugt Fixkombinationen) (4). Grundsätzliches Ziel einer Umstellung ist die Erhaltung oder Wiederherstellung der Virussuppression, die

Beseitigung oder Verbesserung von Nebenwirkungen, die Verbesserung von Komorbiditäten und die Verbesserung der Lebensqualität (4).

Therapieumstellung bei Patienten mit Virussuppression

In den deutsch-österreichischen Leitlinien wird aufgeführt, dass bei stabil virologisch supprimierten Patienten ein Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentiellen Interaktionen oder bei einem Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden kann. Eine Umstellung darf die Aufrechterhaltung der Virussuppression nicht gefährden. 2DR, die in adäquat gepowerten Umstellungsstudien die Aufrechterhaltung der Virussuppression zeigen konnten, werden als Umstellungsoption erwähnt, darunter u.a. das 2DR Juluca (Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV)) von ViiV Healthcare. Für Dolutegravir + Lamivudin wurde die Evidenzbasis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Leitlinien-Version noch als zu gering eingeschätzt (4).

Auch die aktuelle Leitlinie der *European AIDS Clinical Society* (EACS) (5) gibt strategische Empfehlungen zur Umstellungen bei bestehender Virussuppression. Medizinische Gründe für eine Therapieumstellung können eine dokumentierte Toxizität, Arzneimittelwechselwirkungen, eine geplante Schwangerschaft, eine Vereinfachung der Therapie, Altern und/oder Komorbidität oder die Vermeidung von Langzeittoxizitäten sein. Das 2DR Juluca (Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV)) von ViiV Healthcare ist bereits als wirkstoffsparende Umstellungstherapie für virologisch suppressierte Patienten aufgeführt (5).

Therapieumstellung nach virologischem Therapieversagen:

Auch zum Therapiewechsel nach Therapieversagen geben die deutsch-österreichischen Leitlinien und die EACS-Leitlinien Empfehlungen (4, 5). Das übergeordnete Ziel einer Therapieumstellung bei virologischem Versagen ist die Wiederherstellung einer dauerhaften Virussuppression. Wenn mehrere Optionen für das neue Therapieregime verfügbar sind, dann ist laut EACS-Leitlinie anhand der folgenden Kriterien zu entscheiden: Einfachheit des Regimes sowie Beurteilung des Toxizitätsrisikos, der Arzneimittelwechselwirkungen und zukünftiger Salvage-Therapieoptionen (5).

Bei der Unterteilung der vorbehandelten Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes von Dovato in zwei Teilpopulationen (mit bzw. ohne Umstellungsindikation), die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen hat, werden als medizinisch notwendige Umstellungsindikationen virologisches Versagen, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten genannt (6). Es ist dabei jedoch hervorzuheben, dass in der EACS-Leitlinie weitere Umstellungsindikationen genannt werden, die in Übereinstimmung mit der Idee des wirkstoffsparenden Therapiekonzepts bei lebenslanger Therapie sind (5). Auch die deutsch-österreichische Leitlinie betont, dass es im Behandlungsalltag zahlreiche Gründe – die auch über die zuvor vom G-BA aufgeführten medizinisch notwendigen Umstellungsgründe hinausgehen – zur Therapieumstellung gibt (4). Insofern wird in den genannten Leitlinien

einheitlich anerkannt, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen bzw. Komplikationen eine Therapieumstellung für vorbehandelte Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet begründen, sondern ebenso auch antizipierte zukünftige Ereignisse. Diesbezüglich besteht das Ziel darin, diese Ereignisse zu vermeiden, die Lebensqualität zu verbessern, Komorbiditäten besser therapieren zu können und das Eintreten von Langzeittoxizitäten hinauszögern oder ganz vermeiden zu können. Die Praxisrelevanz der Unterteilung der Patienten in der vorliegenden Indikation nach der engen Auslegung der Umstellungsindikation wie vom G-BA vorgenommen (6), ist angesichts der Veränderung der Behandlungsstrategie, die insbesondere durch neue wirksame Therapien mit nur zwei Wirkstoffen, wie Dolutegravir/Lamivudin, vorangetrieben wird, fraglich. Der vorausschauenden Umstellung der ART auf 2DR kommt eine ebenso große medizinisch-therapeutische Bedeutung zu, wie der unmittelbaren Reaktion auf bereits eingetretene Ereignisse.

Medizinischer Bedarf

Obwohl in den letzten Jahren die Zahl an hochwirksamen und weitestgehend gut verträglichen ART angestiegen ist, ist eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HIV-Viren noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-Infizierte. Die hohe Wirksamkeit moderner Therapien führte über die letzten 20 Jahren zu einer deutlich gestiegenen Lebenserwartung HIV-Infizierter (7, 8) Gleichzeitig hat sich der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Zuge neuer Studien und Erkenntnisse chronologisch nach vorn verlagert, in dem alle wesentlichen und relevanten Leitlinien (4, 9) schon seit einigen Jahren den intraindividuellen Beginn einer ART auch bei asymptomatischen Patienten – unabhängig von deren CD4 (*Cluster of Differentiation 4*)-Zellzahl – so zeitnah wie möglich nach der Diagnosestellung empfehlen. Der sofortige Therapiebeginn und die lebenslange Therapie führen also dazu, dass die kumulierte Wirkstoffexposition bei HIV-infizierten Patienten über die Lebenszeit sehr hoch ist (7, 8). Dies kann wiederum verstärkt zu Langzeittoxizitäten führen, die sich speziell auf Leber, Niere, Herz-Kreislauf und Knochen negativ auswirken können (8, 10-13). Über die letzten Jahre konnte wiederholt gezeigt werden, dass Wirkstoffe einer ART bei langjähriger, kumulativer Anwendung zu substanzvermittelten Krankheitszuständen führen können. So wurde beispielsweise gezeigt, dass eine kumulative Exposition des in den Leitlinien empfohlenen PI Darunavir ein unabhängiges Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung darstellt (14). Eine Analyse von über 10.000 Patienten ergab ein um 33% erhöhtes Risiko für chronische Nierenerkrankung (CKD, chronic kidney disease) für jedes zusätzliche Jahr Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) (15). Die EuroSIDA-Kohorte zeigte, dass nicht nur TDF, sondern auch die Einnahme der PIs Atazanavir und Lopinavir mit einem erhöhten Risiko für CKD assoziiert war. In HIV-Kohortenstudien wurde außerdem gezeigt, dass TDF – und kein anderer Bestandteil der ART – mit häufigeren Knochenbrüchen assoziiert ist (16). Diese Beispiele zeigen, dass potenziell alle Komponenten einer ART, die in der Regel aus drei aktiven Substanzen besteht, zu spezifischen Langzeittoxizitäten führen können (10-13, 17) und sich daraus unmittelbar ergibt, dass die Therapie mit so wenigen Wirkstoffkomponenten wie möglich erfolgen sollte.

Darüber hinaus kann durch eine substanzsparende ART das Interaktionspotential mit Begleitmedikamenten reduziert werden. Wechselwirkungen können im ungünstigsten Fall eine ART unwirksam machen und zu Therapieversagen mit Resistenzentwicklung führen. Polypharmazie ist unter HIV-Patienten weit verbreitet, was zum einen auf die altersbedingten behandlungsbedürftigen Komorbiditäten zurückzuführen ist, andererseits auf die HIV-Infektion selbst, die trotz moderner ART zu einem Zustand chronischer Inflammation führt, der über die Dekaden einer HIV-Infektion erhalten bleibt und ein unabhängiges Risiko für chronische Komorbiditäten wie beispielweise kardiovaskuläre Erkrankungen, die behandlungsbedürftig sein können, ist (8, 14, 18). So zeigte beispielsweise eine retrospektive Analyse von Versichertendaten HIV-infizierter Patienten in Deutschland, dass HIV-Patienten im Mittel 7 Begleitmedikamente einnahmen, bei den über 50-jährigen waren es sogar 10 (19).

Eine Therapie mit einem 2DR stellt in diesem Zusammenhang - unter der Voraussetzung einer im Vergleich zu einer Leitlinien-empfohlenen Kombination aus drei oder mehr Wirkstoffen gleichwertigen virologischen Suppression - einen deutlichen Schritt in die erforderliche Richtung dar, wie sich aus den vorherigen Ausführungen ergibt (20). Solche Vereinfachungen mit dem Schwerpunkt auf Einsparung von antiviralen Wirkstoffen, bei gleichzeitiger wirksamer Unterdrückung der viralen HIV-RNA, werden daher auch seit Jahren von der wissenschaftlichen HIV-Community untersucht. Im Zeitraum 2000-2014 wurden insgesamt 29 prospektive, randomisierte Studien mit 2DRs durchgeführt, 16 davon in nicht vorbehandelten Patienten, 13 in stabil supprimierten, vorbehandelten Patienten. Ein Großteil der Studien lieferte überzeugende Wirksamkeitsergebnisse für den Einsatz eines 2DR (21). ViiV Healthcare hat den medizinischen Bedarf erkannt und führt 2DR-Zulassungsstudien mit Dolutegravir durch.

Der Integraseinhibitor Dolutegravir hat sich auf Grund des klinischen Profils als besonders geeigneter Kandidat für ein 2DR erwiesen. Es konnte sowohl eine überlegene Wirksamkeit in fünf Phase III/IIIB Studien bei nicht-vorbehandelten (22-26) und vorbehandelten Patienten (27-29) gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie gezeigt werden als auch eine hohe Resistenzbarriere. Unter DTG in Kombination mit zwei NRTI sind in fünf Phase II/III/IIIB Studien bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten keine INI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen aufgetreten (22-26, 30-33). Darüber hinaus zeigten sich wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil (34). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde Dolutegravir der bisher umfangreichste Zusatznutzen einer antiretroviralen Substanz zur Behandlung von HIV zugesprochen, zum einen für Tivicay (Dolutegravir) im Rahmen einer Kombinationstherapie üblicher Weise mit zwei NRTI und zum anderen als Festkombination Triumeq (Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir) (2).

Der NRTI Lamivudin eignet sich aus mehreren Gründen als Partner im Behandlungskonzept 2DR: Lamivudin wird weder über das Enzym CYP450 metabolisiert, noch hemmt oder induziert dieses Enzymsystem, insofern liegen wenige Wechselwirkungen mit anderen

Medikamenten vor (2). Lamivudin wurde bereits vor 24 Jahren als antiretroviraler Wirkstoff zugelassen und wird auch heute noch von allen relevanten HIV-Leitlinien empfohlen (4, 5). Zudem gilt es als sehr gut verträglich und es sind keine relevanten Langzeittoxizitäten bekannt (2). Außerdem haben Studien zu 2DR-Kombinationen mit Lamivudin als Partner ausschließlich überzeugende Ergebnisse geliefert (35).

Als erste Festkombination im Rahmen des neuen Behandlungskonzepts 2DR, wurde das aus den Wirkstoffen Dolutegravir und Rilpivirin bestehende Juluca bereits 2018 in Europa für vorbehandelte erwachsene Patienten zugelassen und ist vom G-BA bezüglich des Zusatznutzens bewertet worden (36). Juluca wird in internationalen sowie den deutsch-österreichischen Leitlinien als substanzsparende Therapieoption für die Switch-Situation aufgeführt (4, 5). Für Juluca liegen bereits 3-Jahres-Daten vor, die die anhaltende Virussuppression und gute Verträglichkeit belegen (37).

Die zweite Festkombination aus zwei Wirkstoffen von ViiV Healthcare, das in diesem Dossier beschriebene Dovato (DTG/3TC), das sowohl für vorbehandelte als auch für nicht vorbehandelte Patienten zugelassen ist, erfüllt den beschriebenen medizinischen Bedarf und wird als DTG + 3TC aktuell bereits in den europäischen Leitlinien für die Initialtherapie in spezifischen Therapiesituationen erwähnt (5). Zum Zeitpunkt der Verabschiedung der deutsch-österreichischen Leitlinien im November 2017 waren die Phase III GEMINI Studien jedoch noch nicht veröffentlicht, sodass vorliegende Pilotstudien zu DTG + 3TC Erwähnung finden aber bisher keine Empfehlung vorliegt. Die GEMINI 1- und 2-Studien mit über 1.400 randomisierten Patienten konnten zeigen, dass das 2DR DTG + 3TC einem Leitlinienempfohlenen 3DR zu Woche 48 nicht-unterlegen war, mit einer hohen Ansprechrate von >90%. Die Potenz des 2DR-Regimes zeigte sich auch in der Subgruppe der Patienten mit hoher Ausgangsviruslast von >100.000 Kopien/ml, das Ansprechen war mit >90% unverändert hoch und vergleichbar mit dem im 3DR-Arm. Darüber hinaus kam es in keinem der beiden Arme zu einer Resistenzentwicklung, was die hohe Resistenzbarriere von DTG + 3TC belegt (38).

Nachfolgend sind die Wirkprinzipien der weiter oben bereits aufgeführten Substanzklassen sowie deren individuelle Vertreter erläutert, sofern sie in Deutschland eine Zulassung im betreffenden Indikationsgebiet besitzen.

Integrase-Inhibitoren

Neben Dolutegravir (Tivicay) ist auch der Integrase-Inhibitor Raltegravir (Isentress®) zugelassen. Elvitegravir, ebenfalls ein Integrase-Inhibitor, besitzt in Deutschland keine Zulassung als Monopräparat, ist jedoch in zwei Kombinationspräparaten enthalten.

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Vertreter der INI

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Zulassung für Jugendliche (Ja/Nein)
Dolutegravir	Tivicay	J05AX12	Ja
Raltegravir	Isentress®	J05AX08	Ja

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV-1). Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom (39).

Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Aus der Klasse der NRTIs sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Vertreter der NRTI

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Zulassung für Jugendliche (Ja/Nein)
Abacavir	Ziagen	J05AF06	Ja
Lamivudin	Epivir	J05AF05	Ja
Tenofoviralfenamid ¹	Vemlidy®	J05AF13	Nein
Tenofovirdisoproxil ²	Viread®	J05AF07	Ja
Emtricitabin	Emtriva®	J05AF09	Ja
Didanosin	Videx®	J05AF02	Ja
Stavudin	Zerit®	J05AF04	Ja
Zidovudin	Retrovir	J05AF01	Ja

¹ Keine Zulassung als Einzelsubstanz bei HIV, jedoch in drei verschiedenen Kombinationstabletten verfügbar: FTC/TAF (Descovy), FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TAF (Genvoya), mit FTC/Rilpivirin/TAF (Odefsey) und Bictegravir/FTC/TAF (Biktarvy).

² Anwendung in Kombination mit anderer ART bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von 17 kg bis unter 22 kg, wenn andere Erstlinien-Arzneimittel wegen Resistenz gegen NRTI oder Unverträglichkeiten ausgeschlossen sind.

NRTI werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metaboliten überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen und bei der Transkription der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

viralen RNA in virale DNA - nach ihrem Einbau in die entstehende virale DNA - zum Kettenabbruch führen. Durch diese Hemmung der viralen DNA-Synthese wird keine vollständige virale DNA für die Integration in die Wirts-DNA gebildet und die dauerhafte Infektion der Wirtszelle unterbunden (40-46).

Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Neben Rilpivirin (Edurant[®]) sind auch die NNRTI Efavirenz, Nevirapin und Etravirin in Deutschland zugelassen.

Tabelle 2-5: In Deutschland zugelassene Vertreter der NNRTI

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Zulassung für Jugendliche (Ja/Nein)
Efavirenz	Sustiva [®]	J05AG03	Ja
Nevirapin	Viramune [®]	J05AG01	Ja
Etravirin	Intelence [®]	J05AG04	Ja
Rilpivirin ¹	Edurant [®]	J05AG05	Ja
Doravirin	Pifeltro [®]	J05AG06	Nein

¹ Rilpivirin (sowohl in freier Kombination mit zwei NRTI als auch in den Festkombinationen Eviplera[®] und Odefsey[®]) darf derzeit jedoch nur bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet werden.

NNRTI wie Efavirenz und Nevirapin wirken über die nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase von HIV-1 (47, 48). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (49).

Auch Etravirin bindet direkt an die Reverse-Transkriptase (RT) und blockiert die RNA-abhängigen und DNA-abhängigen DNA-Polymerase-Aktivitäten durch Störung der katalytischen Bindungsstelle des Enzyms. Es ist jedoch nur in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (und anderen antiretroviralen Arzneimitteln) und nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen (50). Doravirin ist aus der Gruppe der Pyridinone und hemmt die HIV-1-Replikation durch nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1-RT. Doravirin hemmt weder die humanen zellulären DNA-Polymerasen α und β , noch die mitochondriale DNA-Polymerase γ (51).

Protease-Inhibitoren (PI)

Aus der Klasse der PI sind folgende Arzneimittel in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen:

Tabelle 2-6: In Deutschland zugelassene Vertreter der PI

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Zulassung für Jugendliche (Ja/Nein)
Atazanavir	Reyataz [®]	J05AE08	Ja
Darunavir	Prezista [®]	J05AE10	Ja
Fosamprenavir	Telzir	J05AE07	Ja
Lopinavir/r	Kaletra [®]	J05AE10	Ja
Tipranavir	Aptivus [®]	J05AE09	Ja
Indinavir	Crixivan [®]	J05AE02	Nein
Saquinavir	Invirase [®]	J05AE01	Nein
Ritonavir	Norvir [®]	J05AE03	Ja
Nelfinavir ¹	Viracept [®]	J05AE04	Ja

¹Zulassung vorhanden, in Deutschland derzeit jedoch nicht in Vertrieb.

PI werden, mit wenigen klar definierten Ausnahmen, zusammen mit dem Booster Ritonavir (Norvir[®], ATC-Code J05AE03) oder Cobicistat (Tybost[®], ATC-Code V03AX03) angewendet. Ritonavir ist selbst ein Protease-Inhibitor, seine Anwendung in therapeutischer Dosierung wird jedoch nicht empfohlen (4). Es wird bevorzugt zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer PI eingesetzt. Die Verbesserung der Pharmakokinetik durch Ritonavir und Cobicistat basiert auf der Aktivität dieser Wirkstoffe als starke Inhibitoren des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels der PI. Das Ausmaß der Verbesserung wird durch den Stoffwechsel des gleichzeitig verabreichten Protease-Inhibitors sowie den Einfluss des gleichzeitig verabreichten Protease-Inhibitors auf den Ritonavir-Stoffwechsel bedingt (52). Cobicistat ist als Einzelsubstanz nur im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Atazanavir oder Darunavir zugelassen (53).

PI wie Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Indinavir und Tipranavir hemmen die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease. Dadurch wird in virusinfizierten Zellen selektiv die Spaltung HIV-kodierter gag-pol-Polypeptide und somit die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel verhindert (54-59).

Entry-Inhibitoren

Aus der Klasse der Entry-Inhibitoren (EI) sind in Deutschland Enfuvirtid und Maraviroc zugelassen.

Tabelle 2-7: In Deutschland zugelassene Vertreter der EI

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Zulassung für Jugendliche (Ja/Nein)
Enfuvirtid	Fuzeon®	J05AX07	Ja
Maraviroc	Celsentri	J05AX09	Ja

Enfuvirtid ist für HIV-1-infizierte Patienten zugelassen, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Protease-Inhibitor, nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor und nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (60). Enfuvirtid ist ein Inhibitor der räumlichen Umstrukturierung von HIV-1-gp41 und agiert durch spezifische extrazelluläre Bindung an das Virusprotein, wodurch die Fusion zwischen der viralen Zellmembran und der Zellmembran der Zielzelle blockiert und dadurch das Eindringen der viralen RNA in die Zielzelle verhindert wird (60).

Maraviroc ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten und ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5 (C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5)-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Maraviroc bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird (61).

Kombinationspräparate

Tabelle 2-8: In Deutschland zugelassene Kombinationstherapien

Substanzen	Handelsname	ATC-Code	Zulassung für Jugendliche (Ja/Nein)
Atazanavir/Cobicistat ¹	Evotaz®	J05AR15	Nein
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Biktarvy®	J05AR20	Nein
Darunavir/Cobicistat ¹	Rezolsta®	J05AR14	Nein
Dolutegravir/Rilpivirin	Juluca	J05AR21	Nein
Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir	Triumeq	J05AR13	Ja
Doravirin/Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	Delstrigo®	J05AG24	Nein
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/	Genvoya®	J05AR18	Ja

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tenofoviralfenamid			
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Stribild®	J05AR09	Ja
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Descovy®	J05AR17	Ja
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Truvada®	J05AR03	Ja
Emtricitabin/Efavirenz/ Tenofovirdisoproxil	Atripla®	J05AR06	Nein
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid ²	Odefsey®	J05AR19	Ja
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil ²	Eviplera®	J05AR08	Nein
Emtricitabin/Darunavir/Cobicistat/ Tenofoviralfenamid	Symtuza®	J05AR22	Ja
Lamivudin/Abacavir	Kivexa	J05AR02	Ja
Zidovudin/Lamivudin	Combivir	J05AR01	Ja
Zidovudin/Lamivudin/Abacavir	Trizivir	J05AR04	Nein

¹ Zulassung vorhanden, in Deutschland derzeit jedoch nicht in Vertrieb

² Rilpivirin (sowohl in freier Kombination mit zwei NRTI als auch in den Festkombinationen Eviplera® und Odefsey®) darf derzeit jedoch nur bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet werden.

Kombinationstherapien erfüllen die Leitlinien-Empfehlungen zur Kombination mehrerer Wirkstoffe und erfüllen gleichzeitig den medizinischen Bedarf einer einfachen und tablettensparenden Einnahmemöglichkeit.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-9 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-9: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Dovato ist zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).	Nein	01.07.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-9 zugrunde gelegten Quellen.

Auszug aus Fachinformation zu Dovato (3):

„5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR25

Wirkmechanismus

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Lamivudin hemmt über seinen aktiven Metaboliten 5'-Triphosphat (TP) (ein Cytidin-Analogon) die reverse Transkriptase von HIV-1 und HIV-2 durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA-Kette. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Lamivudin-Triphosphat zeigt eine signifikant geringere Affinität zu den DNA-Polymerasen der Wirtszellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in vitro

Dolutegravir und Lamivudin inhibieren nachweislich die Replikation von Laborstämmen und klinischen HIV-Isolaten in einer Reihe von Zelltypen, einschließlich transformierte T-Zelllinien, Monozyten/Makrophagen-basierte Linien und Primärkulturen von aktivierten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

mononukleären peripheren Blutzellen (PMBCs) und Monozyten/Makrophagen. Die für eine 50%ige Hemmung (IC₅₀ – halbmaximale inhibitorische Konzentration) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszellentyp.

Der IC₅₀-Wert für Dolutegravir lag für verschiedene Laborstämme in PBMCs bei 0,5 nM und reichte in MT-4-Zellen von 0,7 bis 2 nM. Ähnliche IC₅₀-Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Serie von 24 HIV-1-Isolaten (Clade A, B, C, D, E, F und G sowie Gruppe O) betrug der mittlere IC₅₀-Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC₅₀ für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Die Schwankungsbreite der medianen oder mittleren IC₅₀-Werte für Lamivudin bei HIV-1-Laborstämmen betrug 0,007 bis 2,3 µM. Die mittlere IC₅₀ bei HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämmen lag im Bereich von 0,16 bis 0,51 µM für Lamivudin. Bei mononukleären Zellen des peripheren Blutes betrug die Schwankungsbreite der IC₅₀-Werte für Lamivudin bei HIV-1-Subtypen (A-G) 0,001 bis 0,170 µM, bei Gruppe-O-Subtypen 0,030 bis 0,160 µM und bei HIV-2-Isolaten 0,002 bis 0,120 µM.

HIV-1-Isolate (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; und Subtypen C oder CRF_AC, n = 13) von 37 unbehandelten afrikanischen oder asiatischen Patienten waren gegenüber Lamivudin empfindlich (IC₅₀-Änderungen < 3,0-fach). Isolate der O-Gruppe von antiviral nicht vorbehandelten Patienten, die auf Empfindlichkeit gegen Lamivudin getestet wurden, waren hochempfindlich.

Wirkung von humanem Serum

In 100 % humanem Serum lag für Dolutegravir im Mittel eine 75-fache Änderung der Aktivität vor, was in einer proteinkorrigierten IC₉₀ von 0,064 µg/ml resultierte. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

Resistenz

Dovato wird angewendet, wenn keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin vorliegen (siehe Abschnitt 4.1). Für Informationen zur In-vitro-Resistenz und zur Kreuzresistenz gegenüber anderen Wirkstoffen der Integrase- und NRTI-Klasse, sollten die entsprechenden Fachinformationen von Dolutegravir und Lamivudin zu Rate gezogen werden.

Bei keinem der sechs Probanden in der Dolutegravir plus Lamivudin-Gruppe oder der vier Probanden in der Dolutegravir plus Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin-FDC-Gruppe, die die virologischen Abbruchkriterien bis Woche 48 in den Studien GEMINI-1 (204861) und GEMINI-2 (205543) erfüllten, traten behandlungsbedingte Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder der NRTIs auf.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 1.118, Nachbeobachtung von 48-96 Wochen).

Effekte auf das Elektrokardiogramm

Bei Überschreitung der klinischen Dosis von Dolutegravir um etwa das 3-Fache traten keine relevanten Effekte auf das QTc-Intervall auf. Eine ähnliche Studie mit Lamivudin wurde nicht durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Nachweis der Wirksamkeit von Dovato wird gestützt durch zwei identische, 148 Wochen andauernde, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Nichtunterlegenheits-Studien GEMINI-1 (204861) und GEMINI-2 (205543) mit parallelen Gruppen. Insgesamt wurden 1433 HIV-1-infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten in den Studien behandelt. Patienten, die beim Screening eine Plasma HIV-1-RNA von 1000 Kopien/ml bis ≤ 500.000 Kopien/ml aufwiesen, wurden eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder mit einem einmal täglichen Arzneimittelregime aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus Dolutegravir 50 mg plus Lamivudin 300 mg oder mit einmal täglich Dolutegravir 50 mg plus Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin 245/200 mg behandelt. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit jeder GEMINI-Studie war der Anteil an Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population). Die doppelblinde Therapie wird bis zur Woche 96 fortgesetzt, gefolgt von einer unverblindeten Therapiephase bis zur Woche 148.

In der gepoolten Analyse betrug das mediane Alter der Patienten zu Studienbeginn 33 Jahre; 15 % waren weiblich, 68 % kaukasischer Abstammung, 9 % gehörten der CDC-Klasse 3 (AIDS) an, 20 % hatten eine HIV-1-RNA > 100.000 Kopien/ml und 8% hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 200 Zellen pro mm³. Diese Eigenschaften waren zwischen den Studien und den Behandlungsarmen ähnlich.

Zu Woche 48 war Dolutegravir plus Lamivudin gegenüber der Fixkombination (FDC) Dolutegravir plus Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin in den GEMINI-1 und GEMINI-2 Studien nicht-unterlegen. Dies wurde durch die gepoolte Analyse unterstützt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 2-10: Virologisches Ansprechen auf die randomisierte Behandlung zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus)

	Gepoolte Daten aus GEMINI-1 und GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	91 %	93 %
Behandlungsunterschied[†] (95 %-iges Konfidenzintervall)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Virologisches Nicht-Ansprechen	3 %	2 %
<u>Gründe</u>		
Daten im Untersuchungsfenster \geq 50 Kopien/ml	1 %	< 1 %
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	< 1 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen und \geq 50 Kopien/ml	< 1 %	< 1 %
Wechsel der ART	< 1 %	< 1 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	6 %	5 %
<u>Gründe</u>		
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	1 %	2 %
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	4 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster aber weiterhin in der Studie	< 1 %	0 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Kovariablen zu Studienbeginn		
	n/N (%)	n/N (%)
Ausgangswert Viruslast im Plasma (Kopien/ml)		
\leq 100.000	526/576 (91 %)	531/564 (94 %)
$>$ 100.000	129/140 (92 %)	138/153 (90 %)
Ausgangswert der CD4+-Zellzahl (Zellen/mm³)		
\leq 200	50/63 (79 %)	51/55 (93 %)
$>$ 200	605/653 (93 %)	618/662 (93 %)
Geschlecht		
Männlich	555/603 (92 %)	580/619 (94 %)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Weiblich	100/113 (88 %)	89/98 (91 %)
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasische Abstammung	447/480 (93 %)	471 / 497 (95 %)
Afroamerikanische/Afrikanische Abstammung/Andere	208/236 (88 %)	198 / 220 (90 %)
Alter (Jahre)		
< 50	597/651 (92 %)	597/637 (94 %)
≥ 50	58/65 (89 %)	72/80 (90 %)

* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stehen im Einklang mit denen der individuellen Studien, für die der primäre Endpunkt (Unterschied am Anteil der Patienten < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 basierend auf dem Snapshot-Algorithmus für Dolutegravir + Lamivudin versus Dolutegravir plus Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin-FDC) erfüllt wurde. Der adjustierte Unterschied betrug -2,6 (95 % KI: -6,7; 1,5) für GEMINI-1 und -0,7 (95% KI: -4,3; 2,9) für GEMINI-2, bei einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsspanne von 10 %.

† Basierend auf einer CMH-stratifizierten Analyse, die für die folgenden Baseline-Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: Plasma HIV-1-RNA (≤ 100.000 Zellen/ml vs. > 100.000 Zellen/ml) und CD4+-Zellzahl (≤ 200 Zellen/mm³ vs. > 200 Zellen/mm³); gepoolte Analyse auch nach Studien stratifiziert; bewertet unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsspanne von 10 %.

N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Dovato oder die Anwendung des 2-Drug Regimens aus Dolutegravir plus Lamivudin (als Einzelpräparate) wurde bei Kindern oder Jugendlichen nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dovato eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-Infektion gewährt.“

Ende des Zitats aus der Fachinformation zu Dovato (3).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-11 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-11: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-11 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Wirkmechanismus und ATC-Code von Dovato und den anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden aus der jeweiligen Fachinformation dieser Arzneimittel sowie der in der Referenzliste angegebenen Sekundärliteratur zusammengestellt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. ViiV Healthcare GmbH. 2018. Fachinformation zu Tivicay; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020003> [Zugriff am: 23.01.2018].
2. ViiV Healthcare GmbH. 2019. Fachinformation zu Triumeq; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020307> [Zugriff am: 18.04.2019].
3. European Medicines Agency. EPAR Dovato Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
4. Deutsche Aids-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. 2017(17.04.2018).
5. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.1. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-251. Dolutegravir/Lamivudin zur Behandlung des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1). 2019.
7. Marcus, JL, Chao, CR, Leyden, WA, Xu, L, Quesenberry, CP, Jr., Klein, DB, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73(1):39-46.
8. Sabin, CA, Reiss, P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts? *AIDS.* 2017;31 Suppl 2:S121-S8.
9. British H. I. V. Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). 2016.
10. Bedimo, R, Maalouf, NM, Zhang, S, Drechsler, H, Tebas, P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS.* 2012;26(7):825-31.
11. Compston, J. HIV infection and osteoporosis. *Bonekey Rep.* 2015;4:636.
12. Quesada, PR, Esteban, LL, Garcia, JR, Sanchez, RV, Garcia, TM, Alonso-Vega, GG, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm.* 2015;37(5):865-72.
13. Scherzer, R, Estrella, M, Li, Y, Choi, AI, Deeks, SG, Grunfeld, C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS.* 2012;26(7):867-75.
14. Ryom, L, Lundgren, J, El-Sadr, W, Reiss, P, Philips, A, Kirk, R, et al. Association between cardiovascular disease & contemporarily used protease inhibitors. CROI; Seattle 2017.
15. Cooper, RD, Wiebe, N, Smith, N, Keiser, P, Naicker, S, Tonelli, M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):496-505.
16. Borges, AH, Hoy, J, Florence, E, Sedlacek, D, Stellbrink, HJ, Uzdaviniene, V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clin Infect Dis.* 2017;64(10):1413-21.
17. Chawla, A, Wang, C, Patton, C, Murray, M, Punekar, Y, de Ruitter, A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infectious Diseases and Therapy.* 2018;7(2):183-95.

18. Hunt, PW, Lee, SA, Siedner, MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 2:S44-50.
19. Lopes, S, Meyer, K, Braun, S, Punekar, Y, Radford, M, Haas, JS. Comorbidities, Comedication, and Polypharmacy Burden in Patients With HIV: Retrospective Claims Data in Germany. *HIV Drug Therapy Glasgow; Glasgow, UK.* 2018.
20. Katlama, C, Ghosn, J, Murphy, RL. Individualized antiretroviral therapeutic approaches: less can be more. *AIDS.* 2017;31(8):1065-71.
21. Baril, JG, Angel, JB, Gill, MJ, Gathe, J, Cahn, P, van Wyk, J, et al. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148231.
22. Clotet, B, Feinberg, J, van Lunzen, J, Khuong-Josses, MA, Antinori, A, Dumitru, I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383(9936):2222-31.
23. Molina, JM, Clotet, B, van Lunzen, J, Lazzarin, A, Cavassini, M, Henry, K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc.* 2015;17(4 Suppl 3):19490.
24. Orrell, C, Hagins, DP, Belonosova, E, Porteiro, N, Walmsley, S, Falco, V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *Lancet HIV.* 2017;4(12):e536-e46.
25. Walmsley, S, Baumgarten, A, Berenguer, J, Felizarta, F, Florence, E, Khuong-Josses, MA, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(5):515-9.
26. Walmsley, SL, Antela, A, Clumeck, N, Duiculescu, D, Eberhard, A, Gutierrez, F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine.* 2013;369:1807-18.
27. Aboud, M, Kaplan, R, Lombaard, J, Zhang, F, Hildalgo, J, et al. Superior efficacy of Dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: Interim data from the DAWNING study. 9th IAS Conference; 23.-26.07.2017; Paris2017.
28. Cahn, P, Pozniak, AL, Mingrone, H, Shuldyakov, A, Brites, C, Andrade-Villanueva, JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382(9893):700-8.
29. Christensen, S, Wolf, E. Comorbidity in chronic HIV infection. A case-control study in germany using health insurance claims data. Poster presented at International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), 23-26 October, Glasgow, UK2016.
30. Raffi, F, Jaeger, H, Quiros-Roldan, E, Albrecht, H, Belonosova, E, Gatell, JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927-35.
31. Raffi, F, Rachlis, A, Stellbrink, HJ, Hardy, WD, Torti, C, Orkin, C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week

results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013;381(9868):735-43.

32. Stellbrink, HJ, Reynes, J, Lazzarin, A, Voronin, E, Pulido, F, Felizarta, F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013;27(11):1771-8.

33. van Lunzen, J, Maggiolo, F, Arribas, JR, Rakhmanova, A, Yeni, P, Young, B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):111-8.

34. Lopes, S, O'Day, K, Van Stiphout, J, Puneekar, Y, Radford, M, Scarlet Haas, J. Prescription Patterns of Comedication and Potential for Drug-Drug Interactions With Antiretroviral Therapy (ART) in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients in a Retrospective Claims Database in Germany: Implications for Adequate HIV Treatment Selection. *HIV Drug Therapy Glasgow*; 28. - 31.10.2018; Glasgow, UK.2018.

35. Corado, K, Caplan, MR, Daar, ES. Two-drug regimens for treatment of naïve HIV-1 infection and as maintenance therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018;12:3731-40.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/Rilpivirin 2018.

37. van Wyk, J, Orkin, C, Rubio, R, Bogner, J, Baker, D, Khuong-Josses, MA, et al. Durable Suppression and Low Rate of Virologic Failure 3 Years After Switch to DTG + RPV 2-Drug Regimen: SWORD-1 and -2 Studies. 25th Annual Conference of the British HIV Association; Bournemouth, UK. 2019.

38. Cahn, P, Madero, JS, Arribas, J, Antinori, A, Ortiz, R, E., CA, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-55.

39. Merck Sharp & Dohme B.V. 2019. Fachinformation zu Isentress®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021642> [Zugriff am: 29.01.2019].

40. ViiV Healthcare GmbH. 2018. Fachinformation zu Ziagen; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006283> [Zugriff am: 30.01.2019].

41. Gilead Sciences GmbH. 2018. Fachinformation zu Vemlidy®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021486> [Zugriff am: 30.01.2019].

42. Gilead Sciences GmbH. 2018. Fachinformation zu Viread®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014376> [Zugriff am: 30.01.2019].

43. Gilead Sciences GmbH. 2018. Fachinformation zu Emtriva®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008147> [Zugriff am: 30.01.2019].

44. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2016. Fachinformation zu Videx®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005031> [Zugriff am: 30.01.2019].

45. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2019. Fachinformation zu Zerit®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007729> [Zugriff am: 18.04.2019].

46. ViiV Healthcare GmbH. 2012. Fachinformation zu Retrovir; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011187> [Zugriff am: 30.01.2019].

47. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2019. Fachinformation zu Sustiva®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008029> [Zugriff am: 18.04.2019].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

48. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2017. Fachinformation zu Viramune®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002647> [Zugriff am: 30.01.2019].
49. Ren, J, Stammers, DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res.* 2008;134(1-2):157-70.
50. Janssen-Cilag International NV. 2018. Fachinformation zu Intelence®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014536> [Zugriff am: 18.04.2019].
51. Merck Sharp & Dohme B.V. 2019. Fachinformation zu Pifeltro®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022275> [Zugriff am: 18.04.2019].
52. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2019. Fachinformation zu Norvir®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012355> [Zugriff am: 18.04.2019].
53. Gilead Sciences GmbH. 2018. Fachinformation zu Tybost®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020063> [Zugriff am: 30.01.2018].
54. Janssen-Cilag International NV. 2018. Fachinformation zu Prezista®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011600> [Zugriff am: 30.01.2019].
55. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2019. Fachinformation zu Reyataz®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008315> [Zugriff am: 18.04.2019].
56. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2018. Fachinformation zu Kaletra®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009789> [Zugriff am: 30.01.2019].
57. Roche Registration GmbH. 2018. Fachinformation zu Invirase®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009044> [Zugriff am: 30.01.2019].
58. Merck Sharp & Dohme B.V. 2018. Fachinformation zu Crixivan®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004918> [Zugriff am: 30.01.2019].
59. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2017. Fachinformation zu Aptivus®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009367> [Zugriff am: 30.01.2019].
60. Roche Registration GmbH. 2018. Fachinformation zu Fuzeon®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617> [Zugriff am: 30.01.2019].
61. ViiV Healthcare GmbH. 2018. Fachinformation zu Celsentri; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596> [Zugriff am: 30.01.2019].