

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient*in für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient*in für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	Antiretrovirale Therapie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	Cluster of Differentiation 4
DNDi	Drugs for Neglected Disease
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-B*5701	Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OCT2	Organischer Kationentransporter 2
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
STR	Eintabletten-Regime (single-tablet regimen)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
Handelsname:	Triumeq*
ATC-Code:	J05AR13
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41386 (Dolutegravir-Natrium) 29642 (Abacavirhemisulfat) 26804 (Lamivudin)
Pharmazentralnummer (PZN)	10391243, 10391272, 18245009
ICD-10-GM-Code	B20 – B24, Z21
Alpha-ID	I29605; I29606; I29610; I24822; I18259; I770; I72527
* Triumeq ist eine eingetragene Marke und Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert. Eingetragene Marken sind in diesem Dossier nicht mit einem Symbol wie ® gekennzeichnet.	
Alpha-ID: Fortlaufende, nicht-sprechende, stabile Identifikationsnummer im Alphabethischen Verzeichnis für die Diagnosebezeichnung; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision, German Modification Version 2023; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier¹
<p><u>Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg</u> <u>Filmtabletten</u></p> <p>Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.*</p>	<p>01.09.2014</p> <p>Erweiterung der Zulassung auf Kinder < 40 kg: 20.02.2023</p>	<p>A</p>
<p><u>Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg</u> <u>Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</u></p> <p>Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.**</p>	<p>20.02.2023</p>	
<p>1: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>*Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) als Filmtablette in der Wirkstärke 50 mg/600 mg/300 mg.</p> <p>** Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Wirkstärke 5 mg/60 mg/30 mg.</p> <p>Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf HIV-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren.</p>		
<p>HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLA-B*5701: Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet*	
* Bis zu der für dieses Dossier relevanten Zulassungserweiterung galt für das zu bewertende Arzneimittel in der Darreichungsform als Filmtabletten eine Zulassung im folgenden Anwendungsgebiet: „Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen“. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf HIV-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. Das bisherige Anwendungsgebiet ist im Wortlaut des aktuellen Anwendungsgebiets für Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin (Triumeq, Filmtabletten) vollumfänglich enthalten.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ²
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
2: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Am 29. April 2022 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer: 2022-B-016). Im Zuge dieses Beratungsgesprächs wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie in Tabelle 1-6 dargestellt festgelegt. Die Festlegung kann der Niederschrift zum o. g. Beratungsgespräch entnommen werden. Dieser Festlegung wird gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Das vorliegende Dossier wird aufgrund der Zulassungserweiterung der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) vom 20.02.2023 auf Patient*innen ab 14 kg vorgelegt. Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie (ART) mit Triumeq sind somit die von der Zulassungserweiterung neu umfassten Patient*innen: Humanes-Immundefizienz-Virus-1 (HIV)-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden; vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Triumeq bei Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegt nicht vor.

Wie bei der Zielpopulation der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet üblich, wird die Zulassungserweiterung durch eine einarmige Studie unterstützt. Die zulassungsunterstützende Studie IMPAACT 2019 ist eine multizentrische, unverblindete, nicht-vergleichende / einarmige Studie der Phase I/II, in der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Effektivität der Fixkombination Triumeq für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion im Alter von unter 12 Jahren und unter 40 kg Gewicht über einen Behandlungszeitraum von mind. 48 Wochen untersucht wurden. Für die in dieser Nutzenbewertung relevanten Zielpopulation von Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegen Ergebnisse von 36 therapieerfahrenen Studienteilnehmer*innen bis mindestens Woche 48 vor. Der prozentuale Anteil der Kinder mit virologischem Ansprechen in der untersuchten Population (definiert als eine Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) (RNA = ribonucleic acid / Ribonukleinsäure) war nach 48 Wochen Behandlung mit Triumeq hoch: 86,7 % der Kinder ab 14 kg bis unter 20 kg, 70,0 % der Kinder ab 20 kg bis unter 25 kg und 90,9 % der Kinder ab 25 kg bis unter 40 kg. Außerdem zeigte sich in der Studie IMPAACT 2019 über die 48 Wochen Behandlung mit Triumeq für alle relevanten Gewichtsbänder eine insgesamt stabile CD4⁺-Zellzahl (CD4 = Cluster of Differentiation 4) im Plasma, was dem gewünschten Therapieeffekt entspricht. Zusammengenommen zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Triumeq in den zentralen Wirksamkeitsendpunkten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (UE) bestätigen das von Triumeq für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bekannte Sicherheitsprofil und die gute Verträglichkeit auch in Kindern. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Studie IMPAACT 2019 ist zwar eine nicht-vergleichende / einarmige Studie, jedoch bestätigen die dargestellten Daten die Eignung von Triumeq für die Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ²
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	ja
	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	
	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	
1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
2: Angabe „ja“ oder „nein“.		
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus		

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

Aufgrund der rasanten Weiterentwicklung und steigenden Verfügbarkeit hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten ist die HIV-Infektion inzwischen bei fachinformationskonformer, dauerhafter Anwendung sehr gut behandelbar und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hat sich von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt. Mittlerweile stehen bei Erwachsenen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlbefinden und eine Vereinfachung der Therapie im Vordergrund. Für Kinder hingegen ist die Auswahl an modernen Wirkstoffen für eine ART noch eingeschränkt, und es besteht weiterhin ein dringender therapeutischer Bedarf, insbesondere an Fixkombinationen eines vollständigen ART-Regimes. Neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer hohen Resistenzbarriere und der guten Verträglichkeit ist vor allem eine kindgerechte Formulierung essentiell für eine optimale Therapietreue und somit den langfristigen Erfolg einer ART bei Kindern. Triumeq, insbesondere als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, wird diesen Anforderungen an eine HIV-Therapie speziell für kleinere Kinder gerecht.

Triumeq vereinigt die in gängigen Leitlinien für die Behandlung HIV-infizierter Kinder vorrangig empfohlenen Wirkstoffe, zu denen auch bei Kindern langjährige Erfahrungswerte vorliegen, in einer Tablette: die nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Abacavir und Lamivudin als Backbone in Kombination mit dem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) Dolutegravir als dritte Substanz. Aufgrund der hohen Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit, einer hohen Resistenzbarriere und einem geringen Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern, erfüllt Triumeq die wesentlichen Anforderungen an eine ART und bietet als einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten einzunehmende, gut verträgliche Fixkombination beste Voraussetzungen für eine hohe Adhärenz (Therapietreue), die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentlich ist. Mit Triumeq als dispergierbare Tablette ist erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Darreichungsform verfügbar und erfüllt so den therapeutischen Bedarf nach einer ART-Fixkombination, die für Kinder gut einzunehmen ist, einen angenehmen Geschmack hat sowie auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann.

Wie bei der Zielpopulation der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet üblich, wird die Indikationserweiterung von Triumeq auf Kinder ab 14 kg durch eine einarmige Studie unterstützt, die Studie IMPAACT 2019. Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 bestätigen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des von aktuellen Leitlinien vorrangig empfohlenen ART-Regimes mit den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auch in der Fixkombination Triumeq für Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. Da es sich bei der Studie jedoch nicht um eine vergleichende Studie handelt, sind die Kriterien für die Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt und die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 können daher nicht zur Darstellung und Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Andere vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Triumeq bei der Population der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegt nicht vor.

Triumeq bietet eine Reihe therapeutisch bedeutsamer patientenrelevanter Vorteile für HIV-infizierte Kinder ab 14 kg:

- Triumeq ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin und somit ein vollständiges ART-Regime in einer Tablette. Alle drei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Substanzen werden in den relevanten Leitlinien für Kinder vorrangig empfohlen, und es liegen auch für Kinder langjährige Erfahrungswerte zu den Substanzen vor

- Triumeq erfüllt die wesentlichen Anforderungen an eine ART: hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, hohe Resistenzbarriere und ein geringes Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern
- Triumeq bietet als einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten einzunehmende, gut verträgliche Fixkombination beste Voraussetzungen für eine hohe Adhärenz (Therapietreue) – ein essentieller Faktor für den langfristigen Erfolg der HIV-Therapie
- Mit Triumeq als dispergierbare Tablette ist erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Darreichungsform verfügbar und erfüllt so den therapeutischen Bedarf nach einer ART-Fixkombination, die auch für Kleinkinder gut einzunehmen ist, einen angenehmen Geschmack hat sowie auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann

Auf Basis der vorliegenden Vorteile von Triumeq lässt sich der Zusatznutzen als zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten. Daher wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Entsprechend der aktuellen Zulassungserweiterung kommen als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) nun auch HIV-infizierte Kinder ab 14 kg infrage, für die eine ART indiziert ist, sofern sie nicht Humane-Leukozyten-Antigenvariante-B*5701 (HLA-B*5701)-positiv sind (Patient*innen, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten keine Abacavir-haltigen Arzneimittel anwenden). Für Patient*innen mit Integrase-Inhibitor-Resistenz wird Triumeq nicht empfohlen. Triumeq ist sowohl als Initialtherapie für therapie-naive als auch für therapieerfahrene Kinder, die bereits mit einer ART vorbehandelt wurden, zugelassen.

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für eine ART mit Triumeq sind somit die von der Zulassungserweiterung neu umfassten Patient*innen: HIV-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. Für diese Zielpopulation steht Triumeq in Abhängigkeit vom Körpergewicht entweder als Filmtablette oder als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen („dispergierbare Tablette“) zur Verfügung. Triumeq als Filmtablette ist zugelassen ab einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis < 25 kg. Diese kindgerechte Formulierung ist für Kleinkinder leichter einzunehmen und kann somit die Therapietreue (Adhärenz) weiter unterstützen.

Entsprechend der Zulassung ist die Zielpopulation nicht nach Alter, sondern nur nach Körpergewicht abgegrenzt: Triumeq steht unabhängig vom Alter für Kinder ab 14 kg zur Verfügung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der rasanten Weiterentwicklung und steigenden Verfügbarkeit hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten ist die HIV-Infektion inzwischen bei fachinformationskonformer, dauerhafter Anwendung sehr gut behandelbar und hat sich von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt. Mittlerweile stehen bei Erwachsenen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlbefinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die Einführung von Kombinationstherapien als Eintabletten-Regime (single-tablet regimen, STR) im Vordergrund. Diese Fixkombinationen können die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentliche Adhärenz erhöhen sowie Medikationsfehler vermeiden. Für Kinder hingegen ist die Auswahl an modernen antiretroviralen Wirkstoffen eingeschränkt, und es waren bis vor kurzem keine Fixkombinationen eines vollständigen ART-Regimes für die hier betrachtete Patientenpopulation verfügbar. Ein vollständiges Therapieregime in Form einer besonders kindgerechten Formulierung (dispergierbare Tablette) gab es bislang auch nicht. Hier besteht somit weiterhin ein dringender therapeutischer Bedarf, den Triumeq adressiert.

Für HIV-Arzneimittel bei Kindern bestehen besondere Anforderungen. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)/Unitaid und die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) weisen explizit darauf hin, dass neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Formulierung essentiell für eine optimale Therapietreue und somit den langfristigen Erfolg einer ART sind. Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich), Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen ART bei. Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird den oben genannten Anforderungen der WHO/Unitaid und DNDi an eine Therapie speziell für kleinere Kinder gerecht, die keine Tabletten schlucken können oder wollen. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regime für Kinder mit einem Körpergewicht von < 25 kg in einer kindgerechten Formulierung zur Verfügung, die auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert und verabreicht werden kann.

Triumeq vereinigt die in gängigen aktuellen Leitlinien für die Behandlung HIV-infizierter Kinder vorrangig empfohlenen Wirkstoffe, zu denen auch bei Kindern langjährige Erfahrungswerte vorliegen, in einer Tablette: die NRTI Abacavir und Lamivudin als Backbone in Kombination mit dem INSTI Dolutegravir als dritte Substanz. Aufgrund der hohen Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit, einer hohen Resistenzbarriere und einem geringen Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern, erfüllt Triumeq die wesentlichen Anforderungen an eine ART und bietet als einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten einzunehmende, gut verträgliche Fixkombination beste Voraussetzungen für eine hohe Adhärenz (Therapietreue) – ein essentieller Faktor für den langfristigen Erfolg der HIV-Therapie. Mit Triumeq als dispergierbare Tablette ist erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Darreichungsform verfügbar und erfüllt so den therapeutischen Bedarf nach einer ART-Fixkombination, die auch für Kleinkinder gut einzunehmen ist, einen angenehmen Geschmack hat sowie auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren)	86
	Teilpopulation b (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren)	
	Teilpopulation c (Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren)	
1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus 1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient*innen in der GKV
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung			
A	Teilpopulation a	Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)	86
	Teilpopulation b	Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren		
	Teilpopulation c	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren		
1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus 1				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung	
A	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	9.791,53 – 11.749,84 €
	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	11.382,97 – 11.749,84 €
	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	9.791,53 – 11.749,84 €
1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus 1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro		
Kodierung ¹	Kurzbezeichnung					
A	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Kostengünstigste Therapieoption: Raltegravir (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) + Abacavir (Lösung zum Einnehmen) + Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen); 14 kg Körpergewicht	<i>Spanne für:</i> Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	5.881,00 €		
		Kostenintensivste Therapieoption: Atazanavir (Pulver zum Einnehmen) + Ritonavir (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) + Abacavir (Lösung zum Einnehmen) + Lamivudin (Lösung zum Einnehmen); 20,8 kg Körpergewicht		14.773,14 €		
	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Kostengünstigste Therapieoption: Atazanavir (Hartkapseln) + Ritonavir (Filmtabletten) + Abacavir/ Lamivudin (Fixkombination, Filmtabletten), 25 kg Körpergewicht		<i>Spanne für:</i> Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	4.091,57 €	
		Kostenintensivste Therapieoption: Atazanavir (Pulver zum Einnehmen) + Ritonavir (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) + Abacavir (Lösung zum Einnehmen) + Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen); ab 40 kg Körpergewicht			20.718,62 €	
	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kostengünstigste Therapieoption: Efavirenz (Hartkapseln) + Abacavir/ Lamivudin (Fixkombination, Filmtabletten), 25 kg Körpergewicht			<i>Spanne für:</i> Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	4.007,01 €
		Kostenintensivste Therapieoption: Enfuvirtid + Tenofoviridisoproxil (Granulat) + Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen); 42,1 kg Körpergewicht				36.217,40 €
1: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.						
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus 1						

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Triumeq ist in Form von Filmtabletten für Patient*innen mit einem Körpergewicht ab 25 kg erhältlich. Triumeq ist auch verfügbar in Form von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbare Tabletten) für Patient*innen ab einem Körpergewicht von 14 kg bis < 25 kg.

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) wird bei Kindern < 25 kg nach Körpergewicht (entsprechend den WHO-Gewichtsbändern) gemäß den Angaben in der Fachinformation bestimmt.

Triumeq enthält den Wirkstoff Abacavir. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollten die Patient*innen auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patient*innen, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Triumeq nicht anwenden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq ist bei Kindern unter 14 kg bisher noch nicht erwiesen.

Die Anwendung von Triumeq wird für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen, da die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um eine Dosierungsempfehlung für Dolutegravir bei Integrase-Inhibitor-resistenten Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern zu geben.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die in der Fachinformation angegeben werden, betreffen insbesondere Überempfindlichkeitsreaktionen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gewicht und metabolische Parameter, Lebererkrankungen, chronische Infektionen mit Hepatitis B oder C, Immun-Rekonstitutions-Syndrom, mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*, Myokardinfarkt, Osteonekrose, opportunistische Infektionen, die Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung, Arzneimittelresistenz, Arzneimittelwechselwirkungen.

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