

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq<sup>®</sup>)*

ViiV Healthcare GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 11.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten – signifikante Ergebnisse und Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation .....	14
Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – Subgruppe der vorbehandelten Patienten mit DTG + ABC/3TC .....	15
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – signifikante Ergebnisse des Gesamtkollektivs der SAILING Patienten .....	16
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Ausmaß des Zusatznutzens .....	19
Tabelle 1-13: Vorteile von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie.....	21
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	24
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten von Triumeq <sup>®</sup> und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewichtet nach Patientenpopulationen für die GKV insgesamt.....	27

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzgl.	bezüglich
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Geboosterter Protease-Inhibitor
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RAL	Raltegravir
RCT	Randomised Controlled Trial
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 1-3) 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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	ViiV Healthcare GmbH
<b>Anschrift:</b>	Prinzregentenplatz 9, 81675 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Katharina Jansen
<b>Position:</b>	Market Access Manager
<b>Adresse:</b>	Prinzregentenplatz 9, 81675 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 2030038-12
<b>Fax:</b>	+49 89 2030038-39
<b>E-Mail:</b>	katharina.k.jansen@viivhealthcare.com

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	ViiV Healthcare UK Limited
<b>Anschrift:</b>	980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS Vereinigtes Königreich

## 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 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Triumeq®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AR13</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Das zu bewertende Arzneimittel Triumeq® enthält die Wirkstoffe **Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin**.

**Dolutegravir** ist ein neuer Wirkstoff in der Klasse der **Integrase-Inhibitoren (INI)** und zählt zu den HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren. Er hemmt die HIV-Integrase, indem er an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen DNA hemmt. Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren wird dadurch unterbunden.

**Abacavir und Lamivudin** sind **nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)**. Abacavir ist ein Derivat des Nukleosids Guanosin und Lamivudin ein Derivat des Nukleosids Cytidin. NRTIs werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metaboliten überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen und dadurch bei der Transkription der viralen RNA zur Bildung viraler DNA zum Kettenabbruch führen. 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.

Dolutegravir unterscheidet sich durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften bzgl. Plasmahalbwertszeit, pharmakologischer Variabilität und dem inhibitorischen Quotienten von

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den anderen verfügbaren Integrase-Inhibitoren. Das ermöglicht, Dolutegravir auch in der Kombination mit Abacavir/Lamivudin **ohne pharmakologischen Verstärker („Booster“)** einzusetzen sowie **einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten** zu dosieren. Zudem werden Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin weder über das Enzym CYP450 metabolisiert, noch hemmen oder induzieren sie dieses Enzymsystem. Dadurch ist **von wenigen Wechselwirkungen** mit anderen Medikamenten auszugehen.

**Dolutegravir** weist eine hohe Resistenzbarriere auf. Das konnte in den Phase-3-Studien gezeigt hat, indem bei nicht vorbehandelten Patienten weder Integrase-Resistenzen auftraten, noch NRTI-Resistenzen. Die Ursache für die **beobachtete hohe Resistenzbarriere** ist vermutlich multifaktoriell und wird ggf. unterstützt durch distinkte Komponenten des virologischen und pharmakologischen Profils von Dolutegravir wie der hohen intrinsischen Potenz, der Induktion eines schnellen Viruslastabfalls, einem großen pharmakologischen Sicherheitsabstands am Ende des Dosierungsintervalls und einer langen Bindungsdauer an den Integrase-DNA-Komplex.

### 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 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>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 (siehe Abschnitt 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>	01.09.2014	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 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 1-7 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 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin)
	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir + Lamivudin
	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Am 18. Februar 2013 hat ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM NutzenV beim G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2012-B-068), in dem die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt wurde.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Subpopulation der „vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die keine INI-Resistenz aufweisen“ wird im Rahmen der möglichen Therapieoptionen Raltegravir als zVT gewählt, mit einer patientenindividuell ausgewählten, effektiven antiretroviralen Hintergrundtherapie. Die Konsequenzen dieser sich im Rahmen der Festlegung des G-BA bewegendem Konkretisierung der zVT für die Angabe der Größe der möglichen „Population mit Zusatznutzen“ werden in Kapitel 3.2 und in Modul 4 entsprechend berücksichtigt. Im G-BA Beschluss zu Dolutegravir wird Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Hintergrundtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten festgehalten.

### 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)*

Der Zusatznutzen von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber der zVT konnte bei **nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten** durch zwei RCT belegt werden, der SINGLE und SPRING-1 Studie, indem bei folgenden patientenrelevanten Endpunkten eine statistisch signifikante Verbesserung festgestellt wurde:

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – nicht vorbehandelte Patienten – signifikante Ergebnisse und Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Meta-Analyse* (SPRING-1 & SINGLE)	Nicht vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 96  RR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml	1,11 [1,03-1,20], p=0,007
Baseline Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	1,19 [1,09-1,30], p<0,001
Baseline Viruslast > 100.000 Kopien/ml	0,96 [0,82-1,12], p=0,595
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten	0,29 [0,17-0,50], p<0,001
Hautausschlag	0,39 [0,26-0,58], p<0,001
Hepatobiliäre Störungen	0,40 [0,17-0,92], p=0,031
ZNS Störungen	0,54 [0,45-0,64], p<0,001
Männer	0,46 [0,33-0,65], p<0,001
Frauen	1,07 [0,70-1,64], p=0,745
Psychiatrische Störungen	0,80 [0,66-0,98], p=0,034

\*Modell mit zufälligen Effekten

In der Population der vorbehandelten Patienten können für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC nur 5 Patienten aus dem randomisierten DTG-Arm der SAILING-Studie herangezogen werden – die Patienten, die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhalten haben

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und keine Resistenzen gegen ABC/3TC aufwiesen. Die Ergebnisse dieser 5 Patienten sind deskriptiv den Ergebnissen des kompletten Vergleichsarms gegenübergestellt. Wegen der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppenanalyse von SAILING kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Prinzipiell kann aber davon ausgegangen werden, dass wegen des bereits anerkannten Zusatznutzens für Dolutegravir als Einzelsubstanz in der Population der vorbehandelten erwachsenen Patienten und des prinzipiell gleichen Patientenkollektivs auch für die Fixkombination ein Zusatznutzen gegeben ist, da nicht die Hintergrundtherapie den Unterschied zwischen den Vergleichsarmen ausmacht. Das wird bereits bei nicht vorbehandelten Patienten deutlich, indem der Gemeinsame Bundesausschuss ABC/3TC und TDF/FTC als austauschbare NRTI-Backbones anerkennt. Im konkreten Fall der SAILING-Patienten - das Gesamtkollektiv betrachtend - waren die 72 verschiedenen Kombinationen der Hintergrundtherapien trotz der hohen Interindividualität zwischen den Armen prozentual nahezu gleich verteilt, einzig der „3rd Agent“ war unterschiedlich. Die Bedeutung des 3rd Agent wird noch einmal klarer, wenn man folgende vordefinierte Analyse betrachtet, die in SAILING vorgenommen wurde. Aufgrund der starken Potenz von Darunavir sollte geprüft werden, ob bei Patienten, die Darunavir als Bestandteil ihrer Hintergrundtherapie hatten, womöglich diese Substanz für das Virologische Ansprechen verantwortlich ist und einen stärkeren Effekt hat als die zu vergleichenden Arzneimittel selbst. Daher wurden die Ansprechraten von Patienten verglichen, die auf Darunavir im Hintergrund nicht mehr voll empfindlich waren und solche bei denen Darunavir voll wirksam war. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Patienten aus dem Dolutegravir-Arm virologisch ansprachen, unabhängig davon, ob Darunavir voll wirksam war oder nicht – bei Raltegravir spielte jedoch die Hintergrundtherapie eine entscheidendere Rolle. Dolutegravir ist der entscheidende Partner in der Therapiekombination, weshalb auch die Kombination von ABC/3TC mit Dolutegravir einen Zusatznutzen gegenüber der individuellen ART (ohne DTG) hat.

Tabelle 1-9: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – Subgruppe der vorbehandelten Patienten mit DTG + ABC/3TC

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 48 n/N (%)	
	DTG und ABC/3TC 50 mg qd	RAL* 400 mg bid
Viruslast < 50 Kopien/ml	4/5 (80,0%)	230/361 (63,7%)
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0/5 (0%)	17/361 (4,7%)
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4)	0/5 (0%)	53/362 (14,6%)
ZNS Störungen	2/5 (40,0%)	71/362 (19,6%)
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0/5 (0%)	72/362 (19,9%)

\* zusätzlich zu Backbone-Therapie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse aus RCT auf Endpunktebene – signifikante Ergebnisse des Gesamtkollektivs der SAILING Patienten

ING111762 (SAILING)	Vorbehandelte Patienten Ergebnisse zu/bis Woche 48 OR bzw. Hedges'g [95% KI], p-Wert
Viruslast < 50 Kopien/ml	1,39 [1,01-1,90], p=0,041
Resistenzen gegenüber Integrasehemmern	0,23 [0,08-0,69], p=0,009
ZNS Störungen	0,78 [0,53-1,14], p=0,202
≤ 50 Jahre	0,98 [0,63-1,52], p=0,915
> 50 Jahre	0,38 [0,17-0,85], p=0,019
Weiße	1,18 [0,68-2,05], p=0,560
Nicht-Weiße	0,53 [0,30-0,91], p=0,022
Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	0,67 [0,45-0,995], p=0,047

Geben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Ja
	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Nein
	Vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	Ja (für Erwachsene)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin hat mit Erstzulassung auch die Zulassung Jugendliche ab 12 Jahren erhalten. Für diese Patientenpopulation, die in Deutschland ohnehin nur in äußerst geringer Zahl betroffen ist, liegen keine relevanten randomisierten, kontrollierten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studiendaten vor. Aus diesem Grund werden Daten zu Kindern und Jugendlichen in Modul 4 nicht dargestellt.

*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)*

**Anwendungsgebiet: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten**

Die Nutzenbewertung beruht auf einer Meta-Analyse zweier randomisierter klinischer Studien der Evidenzstufe Ib mit niedrigem Verzerrungspotenzial und begründet die Aussagesicherheit eines **Beleges**.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden nach 96 Wochen berichtet. Dies trägt dem Einsatz von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin als Dauertherapie Rechnung. Die zu den relevanten Endpunkten vorgelegten Studienergebnisse sind jedoch auch schon nach 48 Wochen Behandlungsdauer als patientenrelevant anzusehen. Im Folgenden wird nur auf die Kategorien eingegangen, wo ein Zusatznutzen vorliegt.

Die **Senkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml** gilt als anerkannter patientenrelevanter Surrogatendpunkt für die Vermeidung AIDS-definierender Ereignisse oder Todesfällen und betrifft damit schwerwiegende oder schwere Folgekomplikationen der HIV-Infektion bzw. die Mortalität. Bereits nach 48 Wochen Behandlungsdauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin bzgl. des „Virologischen Ansprechens“. Es wird hierfür ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gesehen. Das Ergebnis beschreibt eine dem Ausmaß nach nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz.

Bezüglich der Subgruppeneffekte hinsichtlich der Baseline-Viruslast könnte eine tatsächliche Effektmodifikation vorliegen, die sich jedoch nach 48 Wochen Behandlungsdauer nicht zeigte. Die Effektschätzer bezüglich der beiden Strata sind nach 96 Wochen Behandlungsdauer für beide Strata unterschiedlich und in der Meta-Analyse wird statistische Signifikanz im Stratum der Patienten mit bei Baseline  $\leq 100.000$  Kopien/ml erreicht. Biologisch betrachtet ist ein solcher Effekt nicht völlig unplausibel, jedoch soll betont werden, dass hier das Problem einer extrem hohen (und nicht korrigierten) Multiplizität des Testens auf Subgruppeneffekte vorliegt und von daher Interaktionseffekte nicht automatisch Nachweise für tatsächliche Effektmodifikation darstellen müssen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Bezüglich **unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten**, fällt der Vergleich deutlich zugunsten von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin aus. Damit wird ein Beleg für einen **erheblichen Zusatznutzen** begründet, da diese Ereignisse auch schwerwiegende umfassen. Dies ist ein entscheidender Aspekt der Verträglichkeit von DTG/ABC/3TC, der sich über die gesamte Studiendauer zeigt.

**Hautausschläge** wurden unter Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin deutlich seltener beobachtet als unter Efavirenz. Da es sich damit um bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen handelt, liegt eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor und damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

**Hepatobiliäre Störungen** wurden unter Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin seltener beobachtet als im Vergleichsarm. Da es sich damit um eine der Größe des Effektes nach relevante Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen handelt, liegt ein **geringer Zusatznutzen** vor.

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit von **ZNS Störungen** fällt sehr deutlich zugunsten von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin aus und erreicht statistische Signifikanz in beiden Einzelstudien und in der Meta-Analyse. Durch einen signifikanten Interaktionstest bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ ergibt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis im Stratum der männlichen Patienten mit dem Ausmaß erheblich. Da der geschlechtsspezifische Unterschied biologisch nicht plausibel ist, ist auch hier ein „falsch positives“ Ergebnis des zu vermuten. Der **Zusatznutzen** wird demnach auch für die **gesamte Zielpopulation** der nicht vorbehandelten Patienten interpretiert und als **beträchtlich** hinsichtlich ZNS Störungen eingestuft.

**Psychiatrische Störungen** wurden unter Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in der Meta-Analyse statistisch signifikant seltener beobachtet, als unter Efavirenz. Da es sich damit um eine der Größe des Effektes nach relevante Vermeidung nicht-schwerwiegender Komplikationen bzw. Nebenwirkungen handelt, liegt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Durch die Meta-Analyse der zwei Einzelstudien resultiert dies in einem **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

### **Anwendungsgebiet: Vorbehandelte erwachsene Patienten**

Wie bereits dargelegt, wurden die 5 für die Bewertung von DTG/ABC/3TC in der Population Vorbehandelter zur Verfügung stehenden Patienten rein deskriptiv dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens beruht auf den Ergebnissen des Gesamtkollektivs der SAILING-Studie, dessen Übertragbarkeit auf DTG/ABC/3TC als gegeben angesehen wird. Die maximal berichtete Behandlungsdauer beträgt für vorbehandelte Patienten 48 Wochen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der SAILING-Studie, die einen Zusatznutzen für Dolutegravir begründen, beschrieben – davon ausgehend, dass diese Ergebnisse auf Dolutegravir in Kombination mit ABC/3TC übertragbar sind.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deutlich mehr Patienten erreichten unter Dolutegravir zu Woche 48 **eine Absenkung der Viruslast unter 50 Kopien/ml** als unter der zVT. Das Ausmaß des stärkeren Virologischen Ansprechens entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen**.

**Resistenzen gegenüber Integrasehemmern** wurden unter Dolutegravir deutlich seltener beobachtet als unter Raltegravir. Resistenzen sind für HIV-Patienten in besonderem Maße relevant, da dadurch Therapieumstellungen notwendig werden. Für die anschließend auf der Basis der Vortherapie und Begleiterkrankungen neu definierte antiretrovirale Kombinationstherapie, stehen durch Resistenzen zunehmend weniger voll wirksame medikamentöse Optionen zur Verfügung. Damit wächst mit jeder Therapieumstellung auch das Risiko auf nicht voll wirksame Therapie-Kombinationen und damit ggf. längere virämische Phasen, die wiederum das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse oder gar den Tod zur Folge haben können. Es handelt sich hier um eine weitgehende Vermeidung bzw. langfristige Freiheit von schwerwiegenden Folgekomplikationen und somit eine nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von **erheblichem Ausmaß**.

Der Effekt bezüglich der Häufigkeit von **ZNS Störungen** fällt auch bei vorbehandelten Patienten zugunsten von Dolutegravir aus, erreicht aber in der vorliegenden Studie keine statistische Signifikanz für die Gesamtpopulation. Durch einen signifikanten Interaktionstest bezüglich der Merkmale „Alter“ und „Ethnizität“, ergibt sich jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis nur bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, sowie bei „nicht-weißen“ Patienten. Damit werden ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen für ältere Patienten** und ein weiterer Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen für „nicht-weiße“ Patienten** begründet.

**Für Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes** liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Insgesamt ergibt sich für **vorbehandelte erwachsene Patienten**, die für eine Behandlung mit DTG/ABC/3TC in Frage kommen ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für DTG/ABC/3TC**. Diese Einschätzung berücksichtigt die derzeitige Evidenzlage angesichts des sehr geringen Stichprobenumfangs der betreffenden Patienten in SAILING, unter Anwendung des Arguments der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von der gesamten Studienpopulation der SAILING-Studie auf die dargestellte Subgruppe der Patienten dieser Studie, die die Kombination aus DTG und ABC/3TC erhielten.

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten	Beleg für erheblichen Zusatznutzen
Vorbehandelte Erwachsene	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

## 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)*

Aufgrund der Zulassung kommen als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin alle HIV-Patienten (ab 12 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht) in Frage, für die eine ART indiziert ist und die nicht HLAB\*5701 positiv sind und keine Resistenzmutationen gegen Integrase-Inhibitoren aufweisen. Um eine effektive antiretrovirale Behandlung zu realisieren, sollten Patienten, die Resistenzmutationen gegen NRTI aufweisen und somit eine nur eingeschränkte Empfindlichkeit für Abacavir oder Lamivudin aufweisen, nicht mit der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin behandelt werden. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist sowohl für die Initialtherapie als auch für die Behandlung von bereits ART-vorbehandelten Patienten zugelassen

Nach den aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien hängt der Einsatz einer ART hauptsächlich von den folgenden Faktoren ab: symptomatische HIV-Infektion (CDC Stadium B oder C), CD4-Zellzahl, Viruslast, Hepatitis B oder C-Koinfektion, fortgeschrittenes Alter (>50 Jahre), erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder vorliegende Schwangerschaft.

Die gültigen Leitlinien geben lediglich eine Orientierung für die Auswahl der Therapie und weniger einen konkreten Behandlungsalgorithmus an. Damit obliegt es dem Arzt, die Vor- und Nachteile einer ART unter Einbeziehung der individuellen Patientenkonstitution und Therapiegeschichte abzuwägen. Dasselbe gilt für die Wahl der einzelnen Therapiekomponenten der ART.

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

Die HIV-Infektion als chronische, potenziell tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach multiplen Therapieoptionen, die konsekutiv lebenslang und möglichst ohne Unterbrechungen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegeben werden. Es existiert bereits eine Vielzahl an antiretroviralen Substanzen, deren Einsatz es zu verdanken ist, dass die Morbidität und Mortalität durch HIV/AIDS im Laufe der letzten Jahrzehnte immer weiter zurückgegangen ist. Durch die Eigenschaft des HI-Virus immer neue Mutationen zu entwickeln und Resistenzen gegenüber verschiedenen Medikamentenklassen zu bilden sowie die mitunter schweren kurz- und langfristigen Nebenwirkungen durch die Einnahme der Medikamente, ist der Bedarf an neuen potenten, gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen jedoch weiterhin gegeben. Auch bei den pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften, die u.a. die Art und Häufigkeit der Einnahme sowie die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten beeinflussen, besteht Verbesserungspotenzial. Nebenwirkungen sowie die Einnahmemodalität können sich negativ auf die Adhärenz des Patienten auswirken und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Wahl der geeigneten Therapie. Letztlich können Adhärenzprobleme, Resistenzen und Wechselwirkungen zu einem Therapieversagen aufgrund eines therapeutischen Wirksamkeitsverlusts führen.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vereint überzeugende Wirksamkeit mit besonders schnellem Wirkeintritt und guter Verträglichkeit (siehe ausführliche Darstellung Studienergebnisse in Modul 4) einer Integrasehemmer-basierten Therapie mit einer höheren INI-Resistenzbarriere als die bereits verfügbaren Vertreter dieser Klasse. Hinzukommen Vorteile bzgl. der Einfachheit der Einnahme und die Gabe ohne Booster.

Nachfolgende Tabelle 1-13 stellt dar inwieweit der **therapeutische Bedarf in der antiretroviralen Therapie durch Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gedeckt werden kann:**

Tabelle 1-13: Vorteile von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie

Substanzklasse	Vorteile Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
INI	
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• höhere Resistenzbarriere</li> <li>• weniger Kreuzresistenzen</li> </ul>
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme unabhängig von Nahrungsaufnahme (Patienten ohne INI-Resistenzen)</li> </ul>
Elvitegravir-Kombination	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine zusätzliche Einnahme eines Boosters oder PI notwendig (weniger Wechselwirkungen)</li> </ul>
NNRTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in der SINGLE-Studie bei bis zu 96 Wochen Behandlungsdauer</li> <li>• schnellere Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze</li> <li>• höhere Resistenzbarriere</li> <li>• geringere Nebenwirkungen (z.B. Hautausschlag, Fettstoffwechsel, neuropsychiatrisch unter Efavirenz)</li> <li>• weniger Medikamenteninteraktionen (da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rilpivirin sowie die Fixkombinationen daraus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Einnahmeverordnungen (Nahrung, Tageszeit)</li> <li>• keine Baseline VL Beschränkungen (Rilpivirin nur bei VL &lt;100.000 k/ml zugelassen)</li> </ul>
<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine zusätzliche Einnahme eines Boosters notwendig (weniger Wechselwirkungen)</li> <li>• geringere Anzahl einzunehmender Tabletten (u.U. Einfluss auf Therapietreue)</li> <li>• weniger Medikamenteninteraktionen (da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)</li> </ul>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 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 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei HLA-B*5701 negativen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen	33.809
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei bei HLA-B*5701 negativen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende Primärresistenzen zu Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin, die HLA-B*5701 negativ sind: „Nicht Vorbehandelte ohne Resistenzen“	erheblich	2.503
		Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende Resistenzen zu Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin, die HLA-B*5701 negativ sind: „Vorbehandelte ohne Resistenzen“	nicht quantifizierbar	31.306
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die o.g. Patientenzahlen beziehen sich nur auf erwachsene Patienten. Die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahre liegt in Deutschland bei ca. 200 Infizierten (siehe Abschnitt 3.2.3).

### 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 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei bei HLA-B*5701 negativen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen	<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b> 18.504,49 €	<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b> 46.316.738,47 €
		<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b> 18.504,49 €	<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b> 579.301.563,94 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

*Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.*

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>625.618.302,41 €</b>

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ergeben sich als Summe der Kosten für nicht vorbehandelte Patienten sowie vorbehandelte Patienten.

*Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei bei HLA-B*5701 negativen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	18.504,49 €	46.316.738,47 €
		Vorbehandelte erwachsene Patienten	18.504,49 €	579.301.563,94 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Die Ergebnisse in Modul 4 zeigen, dass für alle Patienten in der Zielpopulation ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, daher ergibt sich kein Unterschied zwischen Tabelle 1-16 und Tabelle 1-18/19.

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<b>625.618.302,41 €</b>

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei HLA-B*5701 negativen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen	<b>Efavirenz</b> in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin)	<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>	13.935,21 €	34.879.832,70 €
		<b>Individuelle antiretrovirale Therapie</b> in Abhängigkeit der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen sowie unter Beachtung der Zulassung	<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten</b>	24.229,37 €	758.524.701,49 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten von Triumeq® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewichtet nach Patientenpopulationen für die GKV insgesamt

Jahrestherapiekosten Triumeq®	<b>625.618.302,41 €</b>
Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewichtet nach Größe der Patientenpopulation  7% nicht vorbehandelt (GKV-Kosten: 34.879.832,70 €) 93% vorbehandelt (GKV-Kosten: 672.483.093,56 €)	<b>707.362.926,26 €</b>
Potenzielle Einsparung bei einer Behandlung der kompletten GKV-Zielpopulation mit Triumeq®	<b>81.744.623,85 €</b>

## 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)*

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion hat.

Eine **Kontraindikation** liegt nur dann vor, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt oder bei gleichzeitiger Anwendung mit Dofetilid.

Was die **Dosierung bei besonderen Patientengruppen** anbelangt, wird bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A) darauf hingewiesen, dass die Wirkstoffe in Triumeq separat einzunehmen sind, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion def. durch eine Kreatinin-Clearance < 50 ml/min wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen** für die Anwendung, die in der Fachinformation festgehalten sind, betreffen neben den allgemeinen, für antiretrovirale Substanzen typische, Hinweise folgende Gebiete:

- **Überempfindlichkeitsreaktionen**

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die für die beiden Wirkstoffe einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag aufweist, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger mit Abacavir beobachtet –sie sind klinisch jedoch nicht von denen unter Dolutegravir zu unterscheiden. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, muss Triumeq sofort abgesetzt werden.

Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B\*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Daher muss vor dem Einleiten der Therapie der HLA-B\*5701-Status dokumentiert werden und eine Behandlung mit Triumeq bei HLA-B\*5701-positiven Patienten niemals eingeleitet werden. Nach dem Absetzen einer Behandlung mit Triumeq aus

Gründen einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden.

- **Myokardinfarkt**

Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Daten aus klinischen Studien zeigten eine begrenzte Anzahl von Myokardinfarkten; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Triumeq verschrieben wird, sollte versucht werden, alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) zu minimieren.

- **Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C**

Triumeq enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Wenn Triumeq bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

- **Arzneimittelresistenz**

Da die empfohlene Dosierung von Dolutegravir für Patienten mit Integrase- Inhibitor-resistenten Viren 50 mg zweimal täglich beträgt, wird die Anwendung von Triumeq für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen.

- **Arzneimittelwechselwirkungen**

- Durch die empfohlene Dosisanpassung für Dolutegravir bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin und Tipranavir/Ritonavir, wird die Anwendung von Triumeq nicht für Patienten empfohlen, die diese Arzneimittel – zudem wird eine gleichzeitige Anwendung mit Etravirin nicht empfohlen, außer in Kombination mit bestimmten Proteaseinhibitoren
- Bei gleichzeitiger Gabe von Metformin hat zudem eine engmaschige Kontrolle und eine etwaige Dosisanpassung von Metformin zu erfolgen
- Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen
- Triumeq sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, eingenommen werden