

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

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

ViiV Healthcare GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	27
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	28
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	28

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	27

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
BCRP-Transporter	Brustkrebs-Resistenz-Protein-Transporter (Breast Cancer Resistant Protein transporter)
BSEP	Gallensäure-Exporter (bile salt export pump)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CYP	Cytochrom P450
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen (human leukocyte antigen)
HSR	Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion)
IC	Inhibitorische Konzentration
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusions-Transporter
MRP	Multiresistenz-assoziiertes Protein
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OATP	Organische Anionen transportierendes Polypeptid
OCT	Transporter für organische Kationen (Organic Cation Transporter)
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SVR	Virologisches Ansprechen (sustained virological response)
TDF	Tenofovir
TP	Triphosphat
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase

## 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

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

*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
10391243	EU/1/14/940/001	50 mg/600 mg/300 mg	30 Filmtabletten
10391272	EU/1/14/940/002	50 mg/600 mg/300 mg	90 Filmtabletten

### 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 Triumeq<sup>®</sup> enthält die Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin.

**Dolutegravir** ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Integrase-Inhibitoren.

Die HIV-Integrase ist ein viral codiertes Enzym, das die 3'-Enden der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) prozessiert und über einen Strangtransfer in die chromosomale Wirts-DNA inseriert (<sup>1</sup>Pommier et al. 2005).

Dolutegravir zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen DNA in die humane Wirts-DNA hemmt (<sup>2</sup>Fachinformation Dolutegravir 2014). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden 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.

„Sowohl Abacavir als auch Lamivudin werden sequentiell durch intrazelluläre Kinasen zu den jeweiligen 5'-Triphosphaten (TP), ihren aktiven Metaboliten, verstoffwechselt. Lamivudin-TP und Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir) stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der reversen Transkriptase (RT) des HI-Virus dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA bedingt. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir- und Lamivudin-Triphosphat zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Wirtszellen. Es hat sich gezeigt, dass Lamivudin und Zidovudin bei der Hemmung der Replikation von HIV in Zellkulturen stark synergistisch wirken“ (<sup>3</sup>Fachinformation Kivexa 2013).

*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 Triumeq<sup>®</sup>, ein Kombinationspräparat aus dem **Integrase-Inhibitor Dolutegravir** und den **NRTIs Abacavir und Lamivudin**, 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“ (Auszug aus (<sup>4</sup>Fachinformation Triumeq 2014).

Neben **Integrase-Inhibitoren** und **NRTIs** stehen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion auch Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur Verfügung: **nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**, **Proteaseinhibitoren (PI)** und **Entry-Inhibitoren**.

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, stellen jedoch nicht alle präferierte Therapieoptionen dar. Für die Empfehlung der Leitlinien zum Einsatz einzelner Substanzen wird auf Modul 3 verwiesen.

### **Integrase-Inhibitoren (INI)**

Der Integrase-Inhibitor **Dolutegravir** wurde im Januar 2014 erstmals in Deutschland zugelassen (Tivicay<sup>®</sup>); mit der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels Triumeq<sup>®</sup> steht dieser Wirkstoff nun auch in einer Fixkombination mit 2 NRTIs in Form eines Ein-Tabletten-Regimes zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung (<sup>2</sup>Fachinformation Dolutegravir 2014):

- Dolutegravir (Tivicay<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX12)
- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR13)

Neben Dolutegravir sind in Deutschland folgende Integrase-Inhibitoren zugelassen (<sup>5</sup>Fachinformation Insentress 2014; <sup>6</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014):

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Raltegravir (Isentress<sup>®</sup>, ATC-Code J05AX08) und

- Elvitegravir (Vitekta<sup>®</sup>, ATC-Code J05AX11).

Vitekta<sup>®</sup> muss in Kombination mit einem Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitor (PI) eingenommen werden (<sup>6</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014). Vitekta<sup>®</sup> ist durch die zentrale europäische Zulassung auch in Deutschland zugelassen, jedoch noch nicht auf dem Markt erhältlich.

Kombinationspräparate:

Elvitegravir ist auch als Bestandteil des Kombinationspräparates aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR09) zugelassen (<sup>7</sup>Fachinformation Stribild 2014). Das darin enthaltene Cobicistat hat keine antiretrovirale Wirksamkeit, sondern dient ausschließlich als Pharmakoenhancer („Booster“) für Elvitegravir.

**Dolutegravir** unterscheidet sich durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften, z. B. bezüglich der Plasmahalbwertszeit (<sup>8</sup>Min et al. 2011), von den anderen verfügbaren Integrase-Inhibitoren. Dolutegravir und ebenso die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin kann ohne pharmakologischen Verstärker („Booster“) (im Gegensatz zu Elvitegravir und allen relevanten Proteaseinhibitoren) und unabhängig von Mahlzeiten (im Gegensatz zu Elvitegravir und den NNRTI Efavirenz, Rilpivirin und Etravirin) angewendet werden.

Im Gegensatz zu den Substanzen, die nur zusammen mit potenten CYP- und/oder UGT1A1-Inhibitoren wie Ritonavir oder Cobicistat zugelassen sind (alle relevanten Protease Inhibitoren, Etravirin, Elvitegravir) und im Gegensatz zu den Substanzen, die relevante CYP- oder UGT1A1-Induktoren sind (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Darunavir, Fosamprenavir, Tipranavir) hat Dolutegravir ein vergleichsweise niedriges pharmakologisches Interaktionspotential (<sup>9</sup>Reese et al. 2013; <sup>2</sup>Fachinformation Dolutegravir 2014).

Dolutegravir weist eine hohe Resistenzbarriere auf. In klinischen Studien bei nicht vorbehandelten Patienten wurden unter Dolutegravir in Kombination mit 2 NRTI keine neuen INI- oder NRTI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert (<sup>10</sup>Raffi et al. 2013; <sup>11</sup>Walmsley et al. 2013; <sup>12</sup>Clotet et al. 2014). 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 Induktion eines schnellen Viruslastabfalls (<sup>13</sup>van Lunzen et al. 2012), einer langen Halbwertszeit (<sup>8</sup>Min et al. 2011) und einer langen Bindungsdauer an den Integrase-DNA-Komplex (<sup>14</sup>Hightower et al. 2011).

**Nukleosidische/nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI/NtRTI)**

Die in dem zu bewertenden Arzneimittel Triumeq<sup>®</sup> enthaltenen NRTIs Abacavir bzw. Lamivudin stehen in Deutschland auch einzeln in den Arzneimitteln Ziagen<sup>®</sup> bzw. Epivir<sup>®</sup> und in der Fixkombinationen Kivexa<sup>®</sup> zur Verfügung (<sup>15</sup>Fachinformation Ziagen 2014; <sup>16</sup>Fachinformation Epivir 2014; <sup>3</sup>Fachinformation Kivexa 2013):

- Abacavir (Ziagen<sup>®</sup>, ATC-Code J05AF06)
- Lamivudin (Epivir<sup>®</sup>, ATC-Code J05AF05)
- Abacavir/Lamivudin (Kivexa<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR02)

Neben **Abacavir und Lamivudin** sind in Deutschland folgende NRTIs in der antiretroviralen Kombinationstherapie für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (<sup>17</sup>Fachinformation Videx 2014; <sup>18</sup>Fachinformation Emtriva 2014; <sup>19</sup>Fachinformation Viread 2013; <sup>20</sup>Fachinformation Retrovir 2014):

- Didanosin (Videx<sup>®</sup>, ATC-Code J05AF02)
- Emtricitabin (Emtriva<sup>®</sup>, ATC-Code J05AF09)
- Tenofovirdisoproxil (Viread<sup>®</sup>, J05AF07) und
- Zidovudin (Retrovir<sup>®</sup>, ATC-Code J05AF01).

**Kombinationspräparate:**

Neben Kivexa<sup>®</sup> und Triumeq<sup>®</sup> sind folgende NRTI-haltigen Kombinationspräparate zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (<sup>21</sup>Fachinformation Combivir 2014; <sup>22</sup>Fachinformation Truvada 2013; <sup>23</sup>Fachinformation Trizivir 2014; <sup>24</sup>Fachinformation Eviplera 2013; <sup>25</sup>Fachinformation Atripla 2014; <sup>7</sup>Fachinformation Stribild 2014):

- Lamivudin/Zidovudin (Combivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR01)
- Abacavir/Lamivudin/Zidovudin (Trizivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR04)
- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Truvada<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR03)
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR08)
- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR06, für vorbehandelte Patienten) und
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR09).

**Abacavir und Lamivudin** sind Derivate der Nucleoside Guanosin (Abacavir) bzw. Cytidin (Lamivudin). Sie werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metaboliten überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen und dadurch bei der Transkriptase der viralen RNA zur Bildung viraler DNA zum Kettenabbruch führen (s.o.).

„Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nucleosidanalogen von Cytidin. Tenofovir-disoproxilfumarat wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt, ein Nucleosidmonophosphat-(Nucleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. [...] Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. [...] Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch“ (<sup>24</sup>Fachinformation Eviplera 2013).

### **Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**

In Deutschland sind folgende NNRTIs in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (<sup>26</sup>Fachinformation Sustiva 2014; <sup>27</sup>Fachinformation Viramune 2013; <sup>28</sup>Fachinformation Edurant 2014; <sup>29</sup>Fachinformation Intelence 2014):

- Efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG03)
- Nevirapin (Viramune<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG01)
- Rilpivirin (Edurant<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG05) und
- Etravirin (Intelence<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG04).

### **Kombinationspräparate:**

Kombinationspräparate zur Behandlung der HIV-Infektion, die NNRTIs enthalten, sind: (<sup>25</sup>Fachinformation Atripla 2014; <sup>24</sup>Fachinformation Eviplera 2013; <sup>7</sup>Fachinformation Stribild 2014)

- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (Atripla<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR06, für vorbehandelte Patienten) und
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil (Eviplera<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR08).

NNRTIs wie Efavirenz, Nevirapin und Rilpivirin wirken über die nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase von HIV-1 (<sup>26</sup>Fachinformation Sustiva 2014; <sup>27</sup>Fachinformation Viramune 2013; <sup>28</sup>Fachinformation Edurant 2014). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (<sup>30</sup>Ren, Stammers 2008).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

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 vorbehandelten Patienten zugelassen (<sup>29</sup>Fachinformation Intelence 2014).

**Protease-Inhibitoren (PI)**

In Deutschland sind folgende Protease-Inhibitoren in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (<sup>31</sup>Fachinformation Reyataz 2014; <sup>32</sup>Fachinformation Prezista 2013; <sup>33</sup>Fachinformation Kaletra 2014; <sup>34</sup>Fachinformation Telzir 2014; <sup>35</sup>Fachinformation Aptivus 2014; <sup>36</sup>Fachinformation Crixivan 2014):

- Atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE08)
- Darunavir (Prezista<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE10)
- Lopinavir (Kaletra<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE06)
- Fosamprenavir (Telzir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE07)
- Tipranavir (Aptivus<sup>®</sup>, ATC-Code J05AE09) und
- Indinavir (Crixivan<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE02).

Sie werden zusammen mit dem Booster Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>, ATC-Code J05AE03) angewendet. Ritonavir ist selbst ein Protease-Inhibitor, seine Anwendung in therapeutischer Dosierung wird jedoch nicht empfohlen (<sup>37</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014). Es wird bevorzugt zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer Protease-Inhibitoren eingesetzt. Die Verbesserung der Pharmakokinetik durch Ritonavir basiert auf der Aktivität dieses Wirkstoffs als Inhibitor des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels der Protease-Inhibitoren. „Das Ausmaß der Verbesserung wird durch den Stoffwechsel der gleichzeitig verabreichten Protease-Inhibitoren sowie den Einfluss der gleichzeitig verabreichten Protease-Inhibitoren auf den Ritonavir-Stoffwechsel bedingt“ (<sup>38</sup>Fachinformation Norvir 2014).

Protease-Inhibitoren wie Atazanavir, Darunavir und Lopinavir hemmen die kataklytische 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 (<sup>31</sup>Fachinformation Reyataz 2014; <sup>32</sup>Fachinformation Prezista 2013; <sup>33</sup>Fachinformation Kaletra 2014).

Fosamprenavir ist eine Prodrug von Amprenavir, das ebenfalls ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease ist (<sup>34</sup>Fachinformation Telzir 2014).

**Entry-Inhibitoren**

Maraviroc ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten (Celsentri<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX09) und ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-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 (<sup>39</sup>Fachinformation Celsentri 2014).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: 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 <sup>a</sup>
<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<sup>†</sup> und 5.1<sup>†</sup>).</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>	nein	01.09.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

<sup>†</sup> Auszug aus der Fachinformation von Triumeq<sup>®</sup> (<sup>4</sup>Fachinformation Triumeq 2014):

#### „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

##### Übertragung von HIV

Obwohl sich gezeigt hat, dass eine erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

##### Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8), 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. Es ist nicht möglich klinisch festzustellen, ob eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Triumeq durch Abacavir oder Dolutegravir verursacht wird. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger mit Abacavir beobachtet, von denen manche lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich waren, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden. Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B\*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden aber in seltenen Fällen auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B\*5701-Status dokumentiert werden.
- Eine Behandlung mit Triumeq sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B\*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B\*5701-Status, die bei der früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes eine vermutete Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt hatten.
- Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, **muss Triumeq sofort abgesetzt werden**, selbst bei negativem HLA-B\*5701-Status. Eine Verzögerung des Absetzens der Triumeq-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion kann zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, sollte überwacht 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**.
- Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion kann zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.

- Patienten, die eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben, sollten angewiesen werden, die übrigen Triumeq-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir und Dolutegravir zu vermeiden.

#### Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei weniger als 1 % der Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, beobachtet, und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), **allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten.**

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion auftraten, sind im Detail in Abschnitt 4.8 (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome **dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird.** Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und **können lebensbedrohlich werden.** Nach dem Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

In seltenen Fällen haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einer Einrichtung vorgenommen werden, in der eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

#### Laktatazidose

Über das Auftreten von Laktatazidosen, die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, wurde unter Behandlung mit Nukleosidanaloga berichtet. Frühe Anzeichen (symptomatische Hyperlaktatämie) beinhalten gutartige Verdauungsbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, respiratorische Symptome (schnelle und/oder tiefe Atmung) oder neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche).

Laktatazidosen haben eine hohe Mortalität und können mit Pankreatitis, Leberversagen oder Nierenversagen assoziiert sein.

Laktatazidosen treten im Allgemeinen nach wenigen oder mehreren Monaten Behandlung auf.

Die Behandlung mit Nukleosidanaloga sollte bei Auftreten symptomatischer Hyperlaktämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, progressiver Hepatomegalie oder rasch ansteigender Transaminasespiegel abgebrochen werden.

Vorsicht ist bei der Anwendung von Nukleosidanaloga bei jedem Patienten (vor allem an adipöse Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen sowie Hepatosteatose (einschließlich bestimmter Arzneimittel und Alkohol) geboten. Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion, die mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden, stellen eine besondere Risikogruppe dar.

Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen engmaschig überwacht werden.

### Lipodystrophie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wird mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wird ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Protease-Inhibitoren (PI) sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) angenommen. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wird mit individuellen Faktoren, wie z. B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden. Die Messung der Serumlipide und der Blutglucose im Nüchternzustand sollte erwogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht belegt. Triumeq wird bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Sofern bei diesen Patienten Symptome einer Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

### Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Triumeq enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Abacavir und Dolutegravir besitzen eine solche Wirkung nicht. Eine Lamivudin-Monotherapie wird allgemein nicht als eine adäquate Behandlung der Hepatitis B erachtet, da ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Resistenz des Hepatitis-B-Virus besteht. Falls Triumeq bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion angewendet

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

wird, ist generell ein zusätzliches antivirales Arzneimittel erforderlich. Entsprechende Hinweise sind den Behandlungsrichtlinien zu entnehmen.

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.

Da die Metabolisierung von Abacavir und Ribavirin über die gleichen Phosphorylierungswege erfolgt, wird eine mögliche intrazelluläre Wechselwirkung zwischen diesen Arzneimitteln angenommen, die zu einer Verminderung der intrazellulären, phosphorylierten Ribavirin-Metaboliten führen könnte. Eine mögliche Folge wäre eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen („*sustained virological response*“, SVR) der Hepatitis C bei Hepatitis-C-Virus-koinfizierten Patienten, die mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt werden. In der Literatur werden bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Abacavir und Ribavirin sich widersprechende klinische Befunde berichtet. Einige Daten deuten darauf hin, dass bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten, die eine Abacavir-haltige antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) erhalten, das Risiko für eine geringere Ansprechrates auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin besteht. Wenn Arzneimittel, die Abacavir und Ribavirin enthalten, gleichzeitig eingenommen werden, ist somit Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalovirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberlaborwerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen (siehe „Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C“ oben in diesem Abschnitt und siehe auch Abschnitt 4.8).

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und metabolische Störungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Nebenwirkungen sind meist vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsion, Verhaltensänderung) wurde berichtet. Ob die neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

nachuntersucht werden und soll im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

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.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Triumeq oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

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

Da die empfohlene Dosierung für Dolutegravir bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin und Tipranavir/Ritonavir 50 mg zweimal täglich beträgt, wird die Anwendung von Triumeq nicht für Patienten empfohlen, die diese Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq mit Etravirin (ETR) wird nicht empfohlen, es sei denn der Patient erhält außerdem Atazanavir + Ritonavir (ATV + RTV), Lopinavir + Ritonavir (LPV + RTV) oder Darunavir + Ritonavir (DRV + RTV) (siehe Abschnitt 4.5).

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Triumeq sollte nicht gleichzeitig mit Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, eingenommen werden. Es wird empfohlen, dass Triumeq 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme dieser Mittel eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, dass Triumeq 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln oder alternativ zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 4.5) eingenommen wird.

Dolutegravir kann die Metformin-Konzentrationen erhöhen. Die Patienten sollten während der Therapie überwacht und die Metformin-Dosis, falls erforderlich, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Lamivudin mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Triumeq sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, eingenommen werden.“

### **„5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR13

#### 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.

Abacavir und Lamivudin sind hochwirksame, selektive Inhibitoren von HIV-1 und HIV-2. Sowohl Abacavir als auch Lamivudin werden sequentiell durch intrazelluläre Kinasen zu den jeweiligen 5'-Triphosphaten (TP) verstoffwechselt. Diese aktiven Metabolite haben eine längere intrazelluläre Halbwertszeit, wodurch eine einmal tägliche Dosierung ermöglicht wird (siehe Abschnitt 5.2). Lamivudin-TP (ein Cytidin-Analogon) und Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir, ein Guanosin-Analogon) stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der Reversen Transkriptase (RT) des HI-Virus dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA-Kette bedingt. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir- und Lamivudin-Triphosphat zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der Wirtszellen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Antivirale Aktivität in vitro*

Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin zeigten eine Inhibierung der Replikation von Laborstämmen und klinischen HIV-Isolaten in einigen Zelltypen, einschließlich transformierter T-Zell-Linien, aus Monozyten/Makrophagen stammende Linien und Primärkulturen aktivierter mononukleärer Zellen des peripheren Blutes (PMBCs) sowie Monozyten/Makrophagen. Die für eine 50%ige Hemmung (IC<sub>50</sub> – halbmaximale inhibitorische Konzentration) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszellentyp.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der IC<sub>50</sub>-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 IC<sub>50</sub>-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 IC<sub>50</sub>-Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC<sub>50</sub> für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Die Schwankungsbreite der mittleren IC<sub>50</sub>-Werte für Abacavir bei HIV-1IIIIB- und HIV-1HXB2-Laborstämmen betrug 1,4 bis 5,8 µM. Die Schwankungsbreite der medianen oder mittleren IC<sub>50</sub>-Werte für Lamivudin bei HIV-1-Laborstämmen betrug 0,007 bis 2,3 µM. Die mittlere IC<sub>50</sub> bei HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämmen lag im Bereich von 1,57 bis 7,5 µM für Abacavir und von 0,16 bis 0,51 µM für Lamivudin.

Die Schwankungsbreite der IC<sub>50</sub>-Werte von Abacavir bei HIV-1-Gruppe-M-Subtypen (A-G) betrug 0,002 bis 1,179 µM, bei Gruppe-O-Subtypen 0,022 bis 1,21 µM und bei HIV-2-Isolaten 0,024 bis 0,49 µM. Bei mononukleären Zellen des peripheren Blutes betrug die Schwankungsbreite der IC<sub>50</sub>-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 Abacavir (IC<sub>50</sub>-Änderungen < 2,5-fach) und Lamivudin (IC<sub>50</sub>-Änderungen < 3,0-fach) empfindlich, mit Ausnahme von zwei CRF02\_AG-Isolaten mit Änderung um das 2,9- bzw. 3,4-Fache (*fold change* 2,9 bzw. 3,4) gegenüber Abacavir. Isolate der O-Gruppe von antiviral nicht vorbehandelten Patienten, die auf Empfindlichkeit gegen Lamivudin getestet wurden, waren hochempfindlich.

Für die Kombination aus Abacavir und Lamivudin konnte in Zellkulturen eine antiretrovirale Aktivität gegen Nicht-Subtyp-B-Isolate und HIV-2-Isolate, äquivalent zu jener antiviralen Aktivität gegen Isolate vom Subtyp B, gezeigt werden.

#### *Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen*

Für Dolutegravir und andere antiretrovirale Wirkstoffe (getestete Wirkstoffe: Stavudin, Abacavir, Efavirenz, Nevirapin, Lopinavir, Amprenavir, Enfuvirtid, Maraviroc, Adefovir und Raltegravir) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet. Außerdem hatte Ribavirin keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit von Dolutegravir.

Die antivirale Aktivität von Abacavir in Zellkulturen wurde nicht antagonisiert, wenn es mit den Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir, Zalcitabin oder Zidovudin, dem Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin oder dem Protease-Inhibitor (PI) Amprenavir kombiniert wurde.

Mit Lamivudin und anderen antiretroviralen Wirkstoffen (getestete Wirkstoffe: Abacavir, Didanosin, Nevirapin, Zalcitabin und Zidovudin) wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet.

#### *Wirkung von humanem Serum*

In 100 % humanem Serum lag für Dolutegravir im Mittel eine 75-fache Änderung (*fold shift*) vor, was in einer proteinkorrigierten IC<sub>90</sub> von 0,064 µg/ml resultierte. *In-vitro*-Studien zur Plasmaproteinbindung zeigten, dass Abacavir in therapeutischen Konzentrationen nur geringfügig bis mäßig (~ 49 %) an humane Plasmaproteine bindet. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

### Resistenz

#### *Resistenz in vitro (Dolutegravir):*

Die *In-vitro*-Untersuchung zur Resistenzentwicklung erfolgte mittels serieller Passage. Bei der Passage des Laborstammes HIVIII über 112 Tage traten die selektierten Mutationen langsam auf, mit Substitutionen an den Positionen S153Y und F. Diese Mutationen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, nicht selektiert. Mit dem NL432-Stamm wurden die Mutationen E92Q (Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir um das 3-Fache, *fold change* 3) und G193E (*fold change* 3) selektiert. Diese Mutationen wurden bei Patienten mit bereits vorhandener Raltegravir-Resistenz, die dann mit Dolutegravir behandelt wurden, selektiert (gelistet als Sekundärmutationen für Dolutegravir).

In weiteren Selektions-Experimenten mit klinischen Isolaten des Subtyps B trat Mutation R263K bei allen fünf Isolaten (nach 20 Wochen und darüber hinaus) auf. Bei Isolaten der Subtypen C (n = 2) und A/G (n = 2) wurde bei einem Isolat die Integrase-Substitution R263K und bei zwei Isolaten G118R selektiert. Im klinischen Programm für ART-vorbehandelte, Integrase-Inhibitor-naive Patienten wurde R263K bei zwei einzelnen Patienten mit Subtyp B und Subtyp C berichtet, was aber *in vitro* keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit von Dolutegravir hatte. G118R verringert die Empfindlichkeit von Dolutegravir in zielgerichteten Mutanten (*fold change* 10), wurde aber bei Patienten, die im Phase-III-Programm Dolutegravir erhielten, nicht detektiert.

Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen Raltegravir/Elvitegravir) zu diesen Primärmutationen (außer bei Q148) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten hinzukamen, entsprach die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir weiterhin in etwa derjenigen des Wildtyps. Im Falle von Viren mit Q148-Mutation wird mit steigender Zahl an Sekundärmutationen eine steigende Abnahme der Dolutegravir-Empfindlichkeit beobachtet. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch *in vitro* in Passage-Experimenten mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. Bei der seriellen Passage mit dem NL432-Stamm mit zielgerichteten Mutanten, die N155H oder E92Q enthalten, trat keine weitere Resistenz-Selektion auf (Empfindlichkeit unverändert, *fold change* 1). Wurde die serielle Passage jedoch mit Mutanten mit Q148H-Mutation (*fold change* 1) begonnen, akkumulierten verschiedene Raltegravir-assoziierte Sekundärmutationen und in Folge dessen trat eine Änderung der Empfindlichkeit um mehr als das 10-Fache auf (*fold change* > 10). Ein klinisch relevanter phänotypischer Schwellenwert (Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Wildtyp-Virus) wurde nicht bestimmt; die genotypische Resistenz war ein besserer Prädiktor für das Ansprechen.

705 Raltegravir-resistente Isolate von Raltegravir-vorbehandelten Patienten wurden auf Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir untersucht. Dolutegravir zeigte eine Abnahme der Empfindlichkeit um weniger als das 10-Fache gegen 94 % der 705 klinischen Isolate.

#### *Resistenz in vivo (Dolutegravir):*

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 = 876, Nachbeobachtung von 48 bis 96 Wochen).

Bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, die aber Integrase-Inhibitor-naiv waren (SAILING-Studie), wurden Integrase-Inhibitor-Substitutionen bei HI-Viren von 4/354 Patienten, die mit Dolutegravir und einem vom Prüfarzt gewählten Hintergrundregime behandelt wurden, beobachtet (Nachbeobachtung von 48 Wochen). Zwei von diesen 4 Patienten wiesen Viren mit einer spezifischen R263K-Integrase-Substitution auf, mit einer maximalen Abnahme der Empfindlichkeit um das 1,93-Fache. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einer

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

maximalen Abnahme der Empfindlichkeit um das 0,92-Fache, und ein Patient hatte HIV mit vorbestehenden Integrase-Mutationen, wobei davon ausgegangen wird, dass er Integrase-Inhibitor-vorbehandelt war oder mit einem Integrase-Inhibitor-resistenten Virus infiziert worden war. Die R263K-Mutation wurde auch *in vitro* selektiert (siehe oben).

**Resistenz *in vitro* und *in vivo* (Abacavir und Lamivudin):**

Gegen Abacavir resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* und *in vivo* selektiert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der RT-codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert. Während der *In-vitro*-Selektion für Abacavir trat zuerst die M184V-Mutation auf und führte zu einer zweifachen Erhöhung der IC<sub>50</sub>, unterhalb des klinischen Schwellenwertes für die Abacavir-Empfindlichkeit (Erhöhung > 4,5-fach). Kontinuierliche Passagen mit ansteigenden Wirkstoffkonzentrationen führten zur Selektion der Zweifach-RT-Mutanten 65R/184V und 74V/184V und der Dreifach-RT-Mutante 74V/115Y/184V. Zwei Mutationen resultieren in einer 7- bis 8-fachen Abnahme der Empfindlichkeit gegen Abacavir, und Kombinationen aus drei Mutationen waren erforderlich, um eine mehr als 8-fache Abnahme in der Empfindlichkeit zu erzielen.

Die Resistenzentwicklung von HIV-1 gegen Lamivudin beinhaltet die Aminosäuresequenz-Änderung M184I oder M184V nahe am aktiven Zentrum der viralen reversen Transkriptase. Diese Variante tritt sowohl *in vitro* als auch in HIV-1-infizierten Patienten unter einer Lamivudin-haltigen antiretroviralen Therapie auf. M184V-Mutanten zeigen eine äußerst reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Lamivudin und zeigen eine verminderte virale Replikationskapazität *in vitro*. M184V ist mit einem etwa 2-fachen Anstieg der Resistenz gegen Abacavir assoziiert, führt aber nicht zu einer klinischen Resistenz gegen Abacavir.

Gegen Abacavir resistente Isolate können auch eine geringere Empfindlichkeit gegen Lamivudin aufweisen. Viren mit der Substitution K56R mit und ohne der M184V/I-Substitution und Viren mit L74V plus der M184V/I-Substitution zeigten eine verringerte Empfindlichkeit gegen die Kombination Abacavir/Lamivudin.

Kreuzresistenz zwischen Dolutegravir oder Abacavir oder Lamivudin und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen, z. B. Protease-Inhibitoren (PIs) oder Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), ist unwahrscheinlich.

**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. Es wurden weder mit Abacavir noch mit Lamivudin ähnliche Studien durchgeführt.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Der Nachweis der Wirksamkeit von Triumeq bei HIV-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten basiert auf der Analyse von Daten aus zwei randomisierten, internationalen, doppelblinden, verumkontrollierten Studien, SINGLE (ING114467) und SPRING-2 (ING113086), und der internationalen, unverblindeten, verumkontrollierten Studie FLAMINGO (ING114915).

In SINGLE wurden 833 Patienten mit Dolutegravir 50 mg einmal täglich plus einer Abacavir-Lamivudin-Fixkombination (DTG + ABC/3TC) oder mit einer Fixkombination aus Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin (EFV/TDF/FTC) behandelt. Zu Studienbeginn lag das Alter der Patienten im Median bei 35 Jahren, 16 % waren weiblich, 32 % waren nicht-kaucasischer Abstammung, 7 % wiesen eine Hepatitis-C-Koinfektion auf und 4 % gehörten der CDC-Klasse C an. Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf diese Merkmale vergleichbar. Die Ergebnisse nach 48 Wochen (einschließlich der Ergebnisse nach den wichtigsten Kovariablen zu Studienbeginn) sind in Tabelle 3 dargestellt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 3: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in SINGLE nach 48 Wochen (Snapshot-Algorithmus)

	48 Wochen	
	DTG 50 mg + ABC/3TC einmal täglich N = 414	EFV/TDF/FTC einmal täglich N = 419
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	88 %	81 %
<b>Behandlungsunterschied*</b>	7,4 % (95% KI: 2,5 %; 12,3 %)	
<b>Virologisches Nicht- Ansprechen<sup>†</sup></b>	5 %	6 %
<b>Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48</b>	7 %	13 %
<u>Gründe</u>		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder durch Tod <sup>‡</sup>	2 %	10 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen <sup>§</sup>	5 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	0	< 1 %
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml, nach Kovariablen zu Studienbeginn</b>		
<b>Ausgangswert der Viruslast im Plasma (Kopien/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100.000	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100.000	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
<b>Ausgangswert der CD4<sup>+</sup>- Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 bis < 350	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Weiblich	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>		
Kaukasische Abstammung	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroamerikanische/ Afrikanische Abstammung/ Andere	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
<b>Alter (Jahre)</b>		
< 50	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

\* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.

† Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48  $\geq 50$  Kopien aufwiesen.

‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten.

§ Umfasst Gründe wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, keine weitere Beobachtung (*“loss to follow up”*), Umzug, Protokollabweichung.

Abkürzungen: ABC/3TC = Abacavir 600 mg, Lamivudin 300 mg in Form der Kivexa/Epzicom-Fixkombination (*Fixedose combination, FDC*)

EFV/TDF/FTC = Efavirenz 600 mg, Tenofovir 300 mg, Emtricitabine 200 mg in Form der Atripla-Fixkombination.

In der primären 48-Wochen-Analyse war der Behandlungsarm mit Dolutegravir + ABC/3TC gegenüber dem EFV/TDF/FTC-Arm bezüglich des Anteils der Patienten mit Virussuppression überlegen,  $p = 0,003$ . Der gleiche Therapieunterschied wurde nach Stratifizierung der Patienten nach HIV-RNA-Ausgangswert beobachtet (kleiner oder größer 100.000 Kopien/ml). Die Zeit bis zur Virussuppression war im Median mit ABC/3TC + DTG kürzer (28 gegenüber 84 Tagen,  $p < 0,0001$ ). Der adjustierte mittlere Anstieg der  $CD4^+$ -T-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug 267 Zellen/ $mm^3$  bzw. 208 Zellen/ $mm^3$ , ( $p < 0,001$ ). Sowohl die Analysen bezüglich der Zeit bis zur Virussuppression als auch bezüglich der Änderung gegenüber dem Ausgangswert waren vordefiniert und adjustiert für Multiplizität. Nach 96 Wochen betrug das Ansprechen 80 % bzw. 72 %. Der Unterschied in den Endpunkten blieb statistisch signifikant, [ $p = 0,006$ ]. Das statistisch höhere Ansprechen auf DTG + ABC/3TC ist vor allem, unabhängig von dem Viruslast-Stratum, auf eine höhere Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im EFV/TDF/FTC-Arm zurückzuführen. Der Gesamt-Therapieunterschied zur Woche 96 wurde sowohl bei Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Ausgangswert der Viruslast beobachtet.

In SPRING-2 wurden 822 Patienten entweder mit Dolutegravir 50 mg einmal täglich oder Raltegravir 400 mg zweimal täglich (verblindet) behandelt; jeweils unverblindet zusammen mit der Fixkombination ABC/3TC (etwa 40 %) oder TDF/FTC (etwa 60 %). Die Demographie zu Studienbeginn und die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Dolutegravir war Raltegravir nicht unterlegen, auch innerhalb der Patienten-Subgruppe mit Abacavir/Lamivudin-Hintergrundregime.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Table 4: Demographie und virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in SPRING-2 (Snapshot-Algorithmus)

	<b>DTG 50 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 411</b>	<b>RAL 400 mg zweimal täglich + 2 NRTI N = 411</b>
<b>Demographie</b>		
Alter im Median (Jahre)	37	35
Weiblich	15 %	14 %
Nicht-kaukasische Abstammung	16 %	14 %
Hepatitis B und/oder C	13 %	11 %
CDC-Klasse C	2 %	2 %
ABC/3TC Hintergrundtherapie	41 %	40 %
<b>Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48</b>		
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml	88 %	85 %
Behandlungsunterschied*	2,5 % (95% KI: -2,2%; 7,1 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen <sup>†</sup>	5 %	8 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	7 %	7 %
<u>Gründe</u>		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod <sup>‡</sup>	2 %	1 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen <sup>§</sup>	5 %	6 %
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	86 %	87 %
<b>Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 96</b>		
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml	81 %	76 %
Behandlungsunterschied*	4,5 % (95% KI: -1,1 %; 10,0 %)	
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	74 %	76 %
* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.		
† Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrechen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 $\geq$ 50 Kopien aufwiesen.		
‡ Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrechen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten.		
§ Umfasst Gründe wie z. B. Protokollabweichung, keine weitere Beobachtung ("loss to follow up") und Rücknahme der Einverständniserklärung.		
Abkürzungen: DTG = Dolutegravir, RAL = Raltegravir.		

In FLAMINGO wurden 485 Patienten mit Dolutegravir 50 mg einmal täglich oder Darunavir/Ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg einmal täglich behandelt, beide mit ABC/3TC (etwa 33 %) oder TDF/FTC (etwa 67 %). Alle Arzneimittel wurden unverblindet gegeben. Die wichtigste Demographie und die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 5: Demographie und virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in FLAMINGO (Snapshot-Algorithmus)

	<b>DTG 50 mg einmal täglich + 2 NRTI  N = 242</b>	<b>DRV + RTV 800 mg + 100 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 242</b>
<b>Demographie</b>		
Alter im Median (Jahre)	34	34
Weiblich	13 %	17 %
Nicht-kaukasische Abstammung	28 %	27 %
Hepatitis B und/oder C	11 %	8 %
CDC-Klasse C	4 %	2 %
ABC/3TC Hintergrundtherapie	33 %	33 %
<b>Wirksamkeitsergebnisse zu Woche 48</b>		
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	90 %	83 %
Behandlungsunterschied*	7,1 % (95% KI: 0,9 %; 13,2 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen <sup>†</sup>	6 %	7 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	4 %	10 %
<b>Gründe</b>		
Abbruch der Studie/Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod <sup>‡</sup>	1 %	4 %
Abbruch der Studie/Studienmedikation aus anderen Gründen <sup>§</sup>	2 %	5 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber Studienteilnahme	< 1 %	2 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml für die Kombination mit ABC/3TC	90 %	85 %
Mediane Zeit bis zur Virussuppression**	28 Tage	85 Tage
* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn, p = 0,025. <sup>†</sup> Umfasst Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit die Behandlung vor Woche 48 abbrachen, und Patienten, die im Untersuchungsfenster zu Woche 48 $\geq$ 50 Kopien aufwiesen <sup>‡</sup> Umfasst Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Tod zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des 48-wöchigen Untersuchungsfensters die Behandlung abbrachen, wenn dadurch im Untersuchungsfenster keine virologischen Daten aus der Behandlung resultierten. <sup>§</sup> Umfasst Gründe wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, keine weitere Beobachtung (“ <i>loss to follow up</i> ”) und Protokollabweichung. ** p < 0,001. Abkürzungen: DRV + RTV = Darunavir + Ritonavir, DTG = Dolutegravir.		

Neu auftretende Resistenzen bei Patienten mit Therapieversagen in SINGLE, SPRING-2 und FLAMINGO

Bei keinem der Patienten, die in den drei erwähnten Studien mit Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin behandelt wurden, traten Viren mit neuen Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder die Klasse der NRTIs auf.

Bei den Vergleichstherapien wurden typische Resistenzen unter TDF/FTC/EFV (SINGLE, sechs NNRTI-assoziierte Resistenzen und eine NRTI-Hauptresistenz) und unter 2 NRTIs + Raltegravir (SPRING-2; vier NRTI-Hauptresistenzen und eine Raltegravir-Resistenz) ermittelt, während bei

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Patienten, die mit 2 NRTIs + DRV/RTV (FLAMINGO) behandelt wurden, keine neu aufgetretenen Resistenzen detektiert wurden.

Kinder und Jugendliche

In einer 48-wöchigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-I/II-Studie (P1093/ING112578) wurden die pharmakokinetischen Parameter, die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombinationsregimen bei HIV-1-infizierten Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen untersucht.

Nach 24 Wochen erreichten 16 von 23 (69 %) Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) unter der Behandlung mit Dolutegravir einmal täglich (35 mg n = 4; 50 mg n = 19) + optimierter Hintergrundtherapie eine Viruslast von unter 50 Kopien/ml.

Zur Woche 24 fiel bei zwanzig von 23 Kindern und Jugendlichen (87 %) der Wert der HIV-1-RNA gegenüber dem Wert bei Studienbeginn um  $> 1 \log_{10}$  Kopien/ml, oder sie wiesen einen HIV-1-RNA-Wert von  $< 400$  Kopien/ml auf. Vier Patienten zeigten virologisches Versagen, wobei keiner dieser Patienten Viren mit einer INI-Resistenz zum Zeitpunkt des virologischen Versagens aufwies.“

Ende des Zitats aus der Fachinformation von Triumeq®.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Triumeq entnommen (<sup>4</sup>Fachinformation Triumeq 2014).

**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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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 dem ATC-Code von Tivicay und den anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden 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.*

**Referenzliste**

1. Pommier, Y., Johnson, A. A., Marchand, C. 2005, "Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS", *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 4, no. 3, pp. 236-248.
2. Fachinformation Dolutegravir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 22-1-2014)
3. Fachinformation Kivexa 2013, ViiV Healthcare. (eingesehen am 2-6-2014)
4. Fachinformation Triumeq 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 3-9-2014)
5. Fachinformation Insentress 2014, Merck Sharp & Dohme Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
6. European Medicines Agency (EMA) 2014, "Fachinformation Vitekta (EPAR Anhang 1: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)"  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002577/WC500155576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002577/WC500155576.pdf) (eingesehen am 31-7-2014)

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Fachinformation Stribild 2014, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
8. Min, S., Sloan, L., DeJesus, E., Hawkins, T., McCurdy, L., Song, I., Stroder, R., Chen, S., Underwood, M., Fujiwara, T. 2011, "Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults", *Aids*, vol. 25, no. 14, pp. 1737-1745.
9. Reese, M. J., Savina, P. M., Generaux, G. T., Tracey, H., Humphreys, J. E., Kanaoka, E., Webster, L. O., Harmon, K. A., Clarke, J. D., Polli, J. W. 2013, "In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor", *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 41, no. 2, pp. 353-361.
10. Raffi, F., Jaeger, H., Quiros-Roldan, E., Albrecht, H., Belonosova, E., Gatell, J. M., Baril, J. G., Domingo, P., Brennan, C., Almond, S. 2013, "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", *The Lancet infectious diseases*, vol. 13, no. 11, pp. 927-935.
11. Walmsley, S. L., Antela, A., Clumeck, N., Duiculescu, D., Eberhard, A., Gutierrez, F., Hocqueloux, L., Maggiolo, F., Sandkovsky, U., Granier, C. 2013, "Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection", *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 19, pp. 1807-1818.
12. Clotet, B., Feinberg, J., van Lunzen, J., Khuong-Josses, M. A., Antinori, A., Dumitru, I., Pokrovskiy, V., Fehr, J., Ortiz, R., Saag, M. 2014, "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", *The Lancet*.
13. van Lunzen, J., Maggiolo, F., Arribas, J. R., Rakhmanova, A., Yeni, P., Young, B., Rockstroh, J. K., Almond, S., Song, I., Brothers, C. 2012, "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", *The Lancet infectious diseases*, vol. 12, no. 2, pp. 111-118.
14. Hightower, K. E., Wang, R., DeAnda, F., Johns, B. A., Weaver, K., Shen, Y., Tomberlin, G. H., Carter, H. L., Broderick, T., Sigethy, S. 2011, "Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 55, no. 10, pp. 4552-4559.
15. Fachinformation Ziagen 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 26-5-2014)
16. Fachinformation Epivir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 23-5-2014)
17. Fachinformation Videx 2014, Bristol-Myers Squibb. (eingesehen am 31-7-2014)

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Fachinformation Emtriva 2014, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
19. Fachinformation Viread 2013, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
20. Fachinformation Retrovir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 7-4-2014)
21. Fachinformation Combivir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 9-5-2014)
22. Fachinformation Truvada 2013, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
23. Fachinformation Trizivir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 19-5-2014)
24. Fachinformation Eviplera 2013, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
25. Fachinformation Atripla 2014, Bristol-Myers Squibb (BMS); Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
26. Fachinformation Sustiva 2014, Brostol-Myers Squibb. (eingesehen am 31-7-2014)
27. Fachinformation Viramune 2013, Boehringer Ingelheim International GmbH. (eingesehen am 30-7-2014)
28. Fachinformation Edurant 2014, Janssen-Cilag International NV. (eingesehen am 31-7-2014)
29. Fachinformation Intelence 2014, Janssen-Cilag Internationa NV. (eingesehen am 31-7-2014)
30. Ren, J., Stammers, D. K. 2008, "Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase", *Virus research*, vol. 134, no. 1, pp. 157-170.
31. Fachinformation Reyataz 2014, Bristol-Myers Squibb. (eingesehen am 2-6-2014)
32. Fachinformation Prezista 2013, Jansen-Cilag Internation NV. (eingesehen am 2-6-2013)
33. Fachinformation Kaletra 2014, AbbVie Ltd. (eingesehen am 31-7-2014)
34. Fachinformation Telzir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 2-6-2014)
35. Fachinformation Aptivus 2014, Boehringer Ingelheim International GmbH. (eingesehen am 31-7-2014)
36. Fachinformation Crixivan 2014, MSD Sharp & Dohme GmbH.
37. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG), Deutsch Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG),

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche AIDS-Hilfe (DAH), and Projekt Information 13-5-2014, "Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion"

[http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion%2006_2014.pdf)

[1/Deutsch\\_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV\\_Infektion%2006\\_2014.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion%2006_2014.pdf) (eingesehen am 31-7-2014)

38. Fachinformation Norvir 2014, Abbvie Ltd.. (eingesehen am 2-6-2014)

39. Fachinformation Celsentri 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 2-6-2014)