

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq®)*

ViiV Healthcare GmbH

### **Modul 3 A**

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung  
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus  
(HIV)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 11.09.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	103
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	105
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	133
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	134
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	134
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	153
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	153
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	153

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie:.....	13
Tabelle 3-2: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA: .....	14
Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation .....	22
Tabelle 3-4: CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-Erkrankung .....	23
Tabelle 3-5: Therapieindikation und -beginn (Quelle: ( <sup>14</sup> Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014) .....	27
Tabelle 3-6: Vorteile von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie.....	31
Tabelle 3-7: Jährliche Prävalenzschätzer für HIV-Infektion/AIDS .....	34
Tabelle 3-8: Jährliche Inzidenzen der HIV-Infektionen .....	35
Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenzen und Prävalenzen in den nächsten 5 Jahren .....	37
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) .....	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	91
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	94
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	95
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	98
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittel sowie die nach Verordnungsanteilen gewichteten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (pro Patient und GKV insgesamt).....	102

Tabelle 3-21: Realistische Jahrestherapiekosten von Triumeq <sup>®</sup> in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile .....	104
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten von Triumeq <sup>®</sup> und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewichtet nach Patientenpopulationen für die GKV insgesamt.....	105
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „VI.1.4 Summary table of Risk Minimisation Measures“ des EU-Risk-Management-Plans; in kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Triumeq <sup>®</sup> eingefügt). .....	135

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Kombinationspartner der HIV-Therapie lt. Empfehlung der deutsch-österreichischen Leitlinie ( <sup>1</sup> Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014).....	12
Abbildung 3-2: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Quelle: modifiziert nach ( <sup>5</sup> Hoffmann (Hrsg.) 2012).....	21
Abbildung 3-3: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen (Quelle: modifiziert nach: .....	25
Abbildung 3-4: Geschätzte Prävalenz 1975 bis 2012 der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten (ohne Hämophile/Transfusionsempfänger und perinatal infizierte Kinder) (Quelle: ( <sup>46</sup> Robert Koch Institut (RKI) 2012) .....	33
Abbildung 3-5: Neu diagnostizierte HIV-Infektionen im Zeitverlauf (Quelle: ( <sup>50</sup> Robert Koch Institut (RKI) 2014) .....	35
Abbildung 3-6: Inzidenzraten der HIV-Diagnosen für 2013 pro Altersgruppe und Geschlecht (Quelle: ( <sup>50</sup> Robert Koch Institut (RKI) 2014) .....	36

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNutzenVO	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	Fläche unter Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)
BCRP-Transporter	Brustkrebs-Resistenz-Protein-Transporter (Breast Cancer Resistant Protein transporter)
CD4	Cluster of Differentiation 4
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPK	Kreatin-Phosphokinase
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EE	Ethinylestradiol
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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
IU	International Unit
LH	Luteinisierendes Hormon
LPV	Lopinavir
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusions-Transporter
MRP	Multiresistenz-assoziiertes Protein
NGMN	Norelgestromin
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OAT	Transporter für Organische Anionen
OATP	Organische Anionen transportierendes Polypeptid
OCT	Transporter für organische Kationen (Organic Cation Transporter)
Pgp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Proteinase-Inhibitor, mit Ritonavir geboostert
RNS	Ribonukleinsäure
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SVR	Virologisches Ansprechen (sustained virological response)
UDP	Uridindiphosphat
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ULN	Obere Normbereichsgrenze

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Mit der EU-Zulassung wurde die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq<sup>®</sup>) anerkannt. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA und der EU-Kommission ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis attestiert.

Triumeq<sup>®</sup> besteht als Fixkombination aus dem neuen Wirkstoff Dolutegravir, der als Tivicay<sup>®</sup> zum 15.02.2014 in Deutschland in Verkehr gebracht wurde, sowie den Wirkstoffen Abacavir (Ziagen<sup>®</sup> zugelassen Juli 1999) und Lamivudin (Epivir<sup>®</sup> zugelassen August 1996), die auch als Kombinationsprodukt Abacavir/Lamivudin (Kivexa<sup>®</sup>) seit 2005 in Deutschland verfügbar sind.

Bei der NRTI-Kombination Abacavir/Lamivudin handelt es sich um einen bewährten und Leitlinien-empfohlenen Backbone (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014; <sup>2</sup>European AIDS Clinical Society (EACS) 2014) mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit. Derzeit werden zwei Fixkombinationen gleichrangig als „empfohlen“ klassifiziert: Abacavir/Lamivudin (Kivexa<sup>®</sup>; ViiV Healthcare) und Tenofovir/Emtricitabin (Truvada<sup>®</sup>; Gilead Sciences). Die Klassifikation von Abacavir/Lamivudin erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B\*5701-negativen Patienten. Weitere Besonderheit der NRTI-Kombination Abacavir/Lamivudin sind wie auch beim - ebenfalls in der Leitlinie empfohlenen - Kombinationspartner Dolutegravir die Zulassung bereits ab 12 Jahren und die nahrungsmittelunabhängige Einnahme. Zudem zeigt Abacavir/Lamivudin wie auch Dolutegravir ein geringes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten.

Dolutegravir ist ein neuer Vertreter aus der Klasse der Integraseinhibitoren (INI), ein INI der sogenannten „zweiten Generation“ (<sup>3</sup>Dow, Bartlett 2014). Dolutegravir ist der dritte zugelassene Wirkstoff dieser Klasse. Der Hauptvorteil von Dolutegravir ist eine hohe Resistenzbarriere und begrenzte Kreuzresistenz zu anderen INI bei guter antiretroviraler Wirksamkeit, was im Hinblick auf die Erhaltung von Therapieoptionen im Kontext einer potentiell jahrzehntelangen antiretroviralen Therapie (ART) von großer Bedeutung ist (<sup>3</sup>Dow, Bartlett 2014). Unter anderem durch die differenzierte Pharmakokinetik begründet, erreicht Dolutegravir verbesserte Therapie-Eigenschaften im Vergleich zu den bereits zugelassenen INI. Dazu zählt die einmal tägliche Gabe von Dolutegravir bei der Mehrzahl der Patienten (Patienten ohne INI-Resistenzen). Für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin besteht der zusätzliche Vorteil für Patienten darin, dass zur Behandlung mit einer vollständigen ART nur einmal täglich eine einzelne Tablette eingenommen werden muss. Außerdem kann die Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Weitere positive Eigenschaften von Dolutegravir und damit auch der Fixkombination sind, dass kein pharmakologischer Booster notwendig ist, um bei einer einmal täglichen Gabe die therapeutische Dosis zu erreichen. Somit ist das Potential für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln gering. Ein nicht zu unterschätzender Aspekt ist die gute Verträglichkeit von

Dolutegravir, die maßgeblich zu Adhärenz und Therapieerfolg beiträgt. Dolutegravir wurde in einem breit angelegten Studienprogramm im Vergleich zu etablierten Vertretern aller drei in den Leitlinien empfohlenen Klassen der „third agents“ in der Initial-Therapie auch in Kombination mit Abacavir/Lamivudin untersucht. Die Kombination hat hier ihre günstigen Eigenschaften bereits unter Beweis gestellt.

Die Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin zeigte sich vor allem in einem sehr hohen Anteil an nicht-vorbehandelten Patienten, die ein virologisches Ansprechen erreichten. Daten aus einer randomisierten, kontrollierten Studie belegen bereits, dass das virologische Ansprechen (definiert als Anteil Patienten mit Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze) unter Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin auch nach zwei Jahren Behandlungsdauer bei nicht vorbehandelten Patienten der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Efavirenz in Kombination mit TDF/FTC gegenüber überlegen ist. Im Studienverlauf sind in 3 randomisierten Studien bisher bei keinem der nicht-vorbehandelten Patienten Resistenzen aufgetreten, weder gegenüber Dolutegravir noch gegenüber dem NRTI-Backbone. Neben der ohnehin seltenen Resistenzbildung traten unter Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin auch keine Kreuzresistenzen zu anderen INI auf. Aufbauend auf der Evidenzlage zu Dolutegravir in Kombination mit Abacavir/Lamivudin werden diese Aspekte des Zusatznutzens im Rahmen der besseren Wirksamkeit (geringeren Morbidität) in Modul 4 im Detail dargestellt.

Auch bezüglich der Verträglichkeit haben sich relevante Unterschiede im Sinne einer geringeren Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen zwischen Dolutegravir und den zuvor genannten Vertretern von NNRTI und PI/r jeweils in Kombination mit einem NRTI Backbone gezeigt. Die Evidenzlage und der diesbezügliche Vorteil von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin im Vergleich zu den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien werden im Detail ebenfalls in Modul 4 dargestellt.

In einer Bioäquivalenz-Studie (<sup>4</sup>Weller et al. 2014) konnte eine vergleichbare Bioverfügbarkeit für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin (zwei einzelne Tabletten) gezeigt werden. Es wurde in dieser Studie zusätzlich gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in der Fixkombination ebenso unabhängig von der Nahrungsaufnahme ist wie es jeweils für die Einzelwirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bereits bekannt war. Die Daten zur Sicherheit zeigten eine generell gute Verträglichkeit und waren vergleichbar zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Auf der Grundlage des breit angelegten RCT-Studienprogramms bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten ohne Resistenzen zu den drei Wirkstoffen in Triumeq<sup>®</sup> wurde in der EU-Zulassung folgende Indikation ausgesprochen:

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 40kg wiegen.

Die deutsch-österreichische Leitlinie empfiehlt eine Kombination von drei antiretroviral wirksamen Substanzen für die Initialtherapie. Eine Testung auf Primärresistenzen soll die Auswahl der geeigneten Dreifachkombination generell unterstützen. Bei einem Therapiewechsel nach virologischem Therapieversagen (oft mit der Entwicklung von Kreuzresistenzen einhergehend) sollte die neue Kombinationstherapie mindestens zwei neue voll aktive Substanzen enthalten, bevorzugt Substanzen, die noch nicht bei dem Patienten eingesetzt wurden. Diese Notwendigkeit erschwert gerade nach langjähriger Therapie - trotz einer grundsätzlichen Vielzahl an verfügbaren Substanzen – die Auswahl einer individuell noch wirksamen Therapiekombination. Deshalb können Therapieempfehlungen im Bereich der HIV-Infektion vor allem für vorbehandelte Patienten nicht starr sein, sondern enthalten eher Hinweise zur Auswahl anstelle konkreter Empfehlungen für bestimmte Substanzen.

Gerade die im Behandlungsverlauf immer stärker individuell auszuwählende Therapie erfordert neue hocheffektive, gut verträgliche und dabei möglichst einfach einzunehmende Medikamente – auch um in der Zukunft ausreichend wirksame Therapieregime zur Verfügung zu haben. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin kann solch ein Profil bieten, wie in Modul 4 des Nutzendossiers im Detail dargestellt wird.

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden in den relevanten Leitlinien bevorzugt Fixkombinationen empfohlen (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014). Einfach einzunehmende und gut verträgliche Kombinationen, die Einnahmefehler mit dem Risiko der Resistenzentwicklung verringern, sind besonders geeignet, den heute empfohlenen früheren Therapiebeginn zu ermöglichen. Auch diese Empfehlungen können durch die Gabe der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin bei einmal täglicher Anwendung gut umgesetzt werden.

Bei nicht vorbehandelten Patienten zeigt die folgende Abbildung 3-1 das Spektrum der möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie(n) für die Zusatznutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. Für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind primär die in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie empfohlenen Therapeutika mit dem höchsten Evidenzniveau relevant, wobei der in Deutschland bestehende Zulassungsstatus zu berücksichtigen ist. Für vorbehandelte Patienten stellen diese Kombinationspartner ebenfalls eine Option dar, wobei nicht alle Substanzen bei allen (oder vergleichbar vielen) Patienten in Frage kommen können. Zudem wird mit zunehmenden Therapiewechseln eine immer stärkere Individualisierung der Kombinationsregime notwendig, die nicht mehr dem Muster einer Kombination aus NRTI-Backbone und „Third Agent“ entsprechen muss. Durch die angegebene Indikation für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wird im Dossier ein zusammenhängendes Anwendungsgebiet adressiert, für das jedoch unterschiedliche Patientensubpopulationen zu betrachten sind. Die Betrachtung von Patientensubpopulationen wurde u.a. notwendig, um die zweckmäßige Vergleichstherapie nach den Vorgaben des SGB V festlegen zu können.

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p><b>Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tenofovir / Emtricitabin</li> <li>- Abacavir / Lamivudin<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Alternative:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tenofovir / Lamivudin</li> </ul>	<div style="border: 1px dashed gray; width: 40px; height: 200px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">+</div>
	<p><b>NNRTI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Efavirenz<sup>2</sup></li> <li>- Nevirapin<sup>3</sup></li> <li>- Rilpivirin<sup>4</sup></li> </ul> <p><b>PI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atazanavir/r</li> <li>- Darunavir/r</li> <li>- Lopinavir/r</li> </ul> <p><b>Alternative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fosamprenavir/r</li> </ul> <p><b>INI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolutegravir</li> <li>- Raltegravir</li> <li>- Elvitegravir/c (+TDF/FTC)</li> </ul>

<sup>1</sup> Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B\*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score > 20%/10 Jahre).

<sup>2</sup> Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch.

<sup>3</sup> Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl.

<sup>4</sup> Cave: Nicht bei HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml (keine Zulassung).

Abbildung 3-1: Kombinationspartner der HIV-Therapie lt. Empfehlung der deutsch-österreichischen Leitlinie (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014)

Für die Auswahl der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zu berücksichtigen, ob die Patienten vorbehandelt sind oder nicht. Somit ergeben sich zwei Patientensubpopulationen, für die jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie auszuwählen ist.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin hat auch die Zulassung für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren erhalten. Für die Patientenpopulation zwischen 12 und 18 Jahren, die in Deutschland nur in äußerst geringer Zahl betroffen ist, liegen keine relevanten randomisierten, kontrollierten Studiendaten vor. Aus diesem Grund wird in Modul 4 keine Evidenz für Kinder und Jugendliche dargestellt. Der Vollständigkeit halber wurden sie jedoch in nachfolgender Tabelle 3-1 mit aufgeführt.

Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie:

<b>Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>
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 Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	<p>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.</p> <p><i>Konkret für den Nachweis des Zusatznutzens von Triumeq® ausgewählt:</i></p> <p><i>Raltegravir + individuelle Hintergrundtherapie</i></p>

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 18. Februar 2013 hat ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AMNutzenVO beim G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2012-B-068). In dem Gespräch wurde durch den G-BA

für das vorliegende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die nachfolgend in Tabelle 3-2 zusammengestellt ist. Diese Festlegung kann der Niederschrift zum o.g. Beratungsgespräch entnommen werden (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

Tabelle 3-2: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA:

<b>Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie lt. G-BA Festlegung</b>
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.

Der pU hat sich nach Inkrafttreten des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften am 30. September 2013 ein zweites Mal vom G-BA beraten lassen (Vorgangsnummer: 2013-B-072). Hieraus ergaben sich jedoch keine relevanten Änderungen zur ersten Beratung, deren Beschluss zur zVT in der obigen Tabelle 3-2 widergegeben ist und dem der pU in der Präsentation der Daten in Modul 4 entspricht (<sup>6</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten umfasst durch die beiden festgelegten Backbone-Kombinationspartner zu Efavirenz (Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) zwei Optionen. Aufgrund der evidenzbasierten Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die der G-BA zu Grunde legt (<sup>7</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) und der Empfehlungen in den Leitlinien (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014), werden diese Optionen als

Wahlmöglichkeiten aufgefasst: d.h. Patienten in den Studien, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden, dürfen als Backbone-Therapie entweder Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin erhalten haben. Aufgrund der Gleichwertigkeit dieser beiden Backbone-Regime für die Nutzenbewertung, wird die vorhandene Evidenz für diese beiden Therapieoptionen in Modul 4 ggfs. zusammengefasst betrachtet. Diese Herangehensweise wird lediglich auf die Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angewandt, da für die Nutzenbewertung der Fixkombination aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin keine alternativen Optionen bestehen.

Weiterhin wird die Aussage bezüglich der Backbone-Therapien dahingehend interpretiert, dass es auf die Einzelwirkstoffe, d.h. Efavirenz in Kombination mit Abacavir/Lamivudin oder Tenofovir/Emtricitabin ankommt, sofern diese Einzelwirkstoffe eine Zulassung für die jeweilige Patientenpopulation besitzen, jedoch nicht notwendiger Weise auf die konkrete Applikationsform, also sowohl die freie als auch die feste Kombination der Einzelsubstanzen betrachtet werden können. Diese Position wird auch explizit von IQWiG und G-BA vertreten und fand in Nutzenbewertungen bereits Anwendung (siehe Stribild Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4B, S. 44 (<sup>8</sup>Gilead Sciences GmbH 2013)(oben, Verweis auf Stribild G-BA Beratung) und Stribild Nutzenbewertung S. 45 (<sup>9</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013)(unten), sowie IQWiG-Nutzenbewertung zu Pixantron (<sup>10</sup>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013).

Nähere Ausführungen zu den konkreten Konstellationen im Hinblick auf die Backbone-Therapie erfolgen in Modul 4 bei der jeweiligen Beschreibung der in die Bewertung einfließenden Studien.

Für die Subpopulation der vorbehandelten Erwachsenen wird im Rahmen der möglichen Therapieoptionen Raltegravir als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, mit einer patientenindividuell ausgewählten, effektiven antiretroviralen „Hintergrundtherapie“. Die Konsequenzen dieser sich im Rahmen der Festlegung des G-BA bewegenden Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Angabe der Größe der möglichen „Population mit Zusatznutzen“ werden in Abschnitt 3.2 und im Modul 4 entsprechend berücksichtigt. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde diese Konsequenz bereits diskutiert und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dementsprechend dokumentiert:

„Der pharmazeutische Unternehmer kann einen Vergleich gegenüber Raltegravir führen. In diesem Fall ist jedoch davon auszugehen, dass nicht die gesamte Zielpopulation der Zulassung bezüglich „vorbehandelter Patienten“ abgebildet wird, sondern lediglich der Teil, der für eine Raltegravirbehandlung in Frage kommt. Abweichend von der Zielpopulation kann der pharmazeutische Unternehmer hier eine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beschreiben.“ (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; <sup>11</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist dabei zu beachten, dass die vorbehandelten erwachsenen Patienten der in Modul 4 dargestellten Studie SAILING zwar bereits Resistenzen gegenüber mindestens zwei Substanzen aufweisen mussten, Ihnen aber



trotzdem zahlreiche Behandlungsoptionen für eine wirksame antiretrovirale Therapie offenstanden. Aus diesen Optionen wurde für die randomisierte Therapie lediglich die Verwendung eines INI vorgegeben, die Hintergrundtherapie-Kombinationen waren für die Prüfarzte unter Berücksichtigung der Behandlungsgeschichte des Patienten und seiner aktuellen Konstitution frei wählbar und konnten in gewissen Grenzen sogar im Studienverlauf noch weiter angepasst werden. Über 95% der eingeschlossenen Patienten wiesen einen phänotypischen Empfindlichkeits-Score von mindestens 5 auf – woraus sich eindrucksvoll ergibt, dass diesen Patienten zahlreiche Therapieoptionen offenstanden. Keinesfalls kann also aus den Ein-/Ausschlusskriterien der Studienpatienten in SAILING und der Tatsache, dass in beiden Studienarmen zwingend ein INI verwendet wurde, geschlossen werden, dass dies etwa die einzige Therapieoption für diese Patienten gewesen wäre. „Individuelle Therapie“ bedeutet nicht, dass alle möglichen Optionen in der Studie vorkommen mussten, sondern für jeden Patienten entsprechend seiner Resistenzanalyse und Vorgeschichte eine wirksame Kombination zusammengestellt wird. Damit ergibt sich klar, dass es sich beim Design der SAILING-Studie um eine individuelle ART handelt. Insgesamt wurden in der Studie 72 unterschiedliche INI-basierte Therapiekombinationen untersucht, was zusätzlich zeigt, wie individualisiert hier vorgegangen werden konnte und von den Prüfarzten auch tatsächlich vorgegangen wurde.

Dass Raltegravir konkret in Deutschland eine sehr weitreichend einsetzbare Option darstellt, wird auch durch die Abschätzung in der später (Abschnitt 3.2.5) näher erläuterten epidemiologischen Studie an HIV-Patienten aus Deutschland gezeigt, aus der sich ergibt, dass INI-basierte Therapieregime für mindestens 85% der vorbehandelten Patienten möglich sind (<sup>12</sup>Kaiser et al. 2013). Damit ist auch durch diese konkrete Situationsbeschreibung aus dem deutschen Versorgungsalltag belegt, dass in der SAILING Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten wie vom G-BA definiert umgesetzt worden ist.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Außer der zitierten Niederschrift zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA (<sup>5</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; <sup>6</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013) wurden die aktuell gültigen und relevanten Leitlinien (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014; <sup>2</sup>European AIDS Clinical Society (EACS) 2014), die zusammenfassende Dokumentation zur Arzneimittelrichtlinie zu Rilpivirin (<sup>13</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012) sowie der Beschluss zu Dolutegravir (<sup>7</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014) herangezogen. Alle Dokumente sind im fachlichen Kontext bekannt und frei zugänglich. Weitere Recherchen erwiesen sich als nicht erforderlich.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG), Deutsch Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG), 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-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)
2. European AIDS Clinical Society (EACS) 2014, "EACS Guidelines Version 7.02 June 2014"  
[http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601\\_EACS%20EN7.02.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf) (eingesehen am 4-7-2014)
3. Dow, D., Bartlett, J. 2014, "Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV", *Infect Dis Ther* pp. 1-20.
4. Weller, S., Chen, S., Borland, J., Savina, P., Wynne, B., Piscitelli, S. 2014, "Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir and Lamivudine Fixed-Dose Combination

Tablet and the Effect of Food", *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999).

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-067 und Beratungsanforderung 2012-B-068*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 7-3-2013)
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-072*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 4-12-2013)
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 7-8-2014, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir"  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099.pdf) (eingesehen am 7-8-2014)
8. Gilead Sciences GmbH 14-6-2013, "Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild) Modul 4B"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-338/2013-06-14\\_Modul4B\\_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-338/2013-06-14_Modul4B_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf) (eingesehen am 16-9-2013)
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-12-2013, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild)"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05\\_AM-RL-XII\\_Elvi\\_Cobi\\_Emtr\\_Teno\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_TrG.pdf) (eingesehen am 17-12-2013)
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 27-2-2013, "IQWiG-Berichte - Nr. 154 Pixantron - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V"  
[https://www.iqwig.de/download/A12-17\\_Pixantron\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-17_Pixantron_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf) (eingesehen am 17-12-2013)
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 7-8-2014, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf) (eingesehen am 7-8-2014)
12. Kaiser, R., Obermeier, M., Schröder, C., Schlüter, E., Walli, R., & Banik, N. 2013, *Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten (Optionsraumstudie)*, ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin"

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Rilpivirin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf)  
(eingesehen am 5-7-2012)

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Infektion mit dem HI-Virus ist ursächlich für die Entwicklung von AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), einer erworbenen Immunschwächeerkrankung. Im Folgenden wird kurz auf die Ursache/Pathophysiologie und den Verlauf der Erkrankung bzw. die Krankheitsstadien eingegangen.

#### **Ursache, Pathogenese und Verlauf der HIV-Infektion (<sup>1</sup>Maartens et al. 2014):**

Das HI-Virus wurde erstmals 1983 beschrieben (<sup>2</sup>Barre-Sinoussi et al. 1983; <sup>3</sup>Gallo et al. 1983). Es gehört zur Klasse der Lentiviren. Dies sind Retroviren, die mittels reverser Transkriptase die virale RNS direkt in die menschliche DNS einbringen und als ein Teil der DNS viele Kopien der viralen Erbinformation hervorbringen. Die kontinuierliche Virusreplikation ist der entscheidende zentrale Prozess in der Pathogenese der HIV-Infektion. Die Replikation des HI-Virus erfolgt in erster Linie in aktivierten T-Zellen, aber auch in Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen. Man geht davon aus, dass durch die permanente Replikation in diesen Zellen pro Tag ca.  $10^{10}$  neue HI-Viren entstehen (<sup>4</sup>Perelson et al. 1996).

Abbildung 3-2 zeigt den natürlichen, d.h. unbehandelten, Verlauf der HIV-Infektion. Dieser beginnt mit einer akuten Phase nach der Erstinfektion. In dieser Phase setzt bei den Patienten das sogenannte akute retrovirale Syndrom ein, das meist innerhalb von vier Wochen wieder abklingt. Das akute retrovirale Syndrom äußert sich u.a. durch Leitsymptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Die Ausprägung ist dabei unspezifisch und variabel, sodass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird. Laboruntersuchungen zeigen einen schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4-Zellzahl. Nach einigen Monaten normalisieren sich diese Werte wieder, wenngleich nicht ganz auf ihrem Ausgangsniveau vor der Infektion. Gleichzeitig geht auch die Symptomatik wieder zurück. Im Rahmen der akuten Infektion kommt es innerhalb weniger Wochen zu einer erheblichen Depletion des T-Zell Pools um ca. 50% vor allem in der gastrointestinalen Mukosa.

An die akute Phase schließt sich die chronische Phase an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, während derer der Patient zunächst meist frei von Symptomen ist, sich das

Virus aber weiterhin vermehrt. Es kommt zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Dieser T-Zell Verlust – durch verminderte Neuproduktion und gesteigerten T-Zell Abbau – resultiert in einem chronisch progredienten komplexen Immundefekt, der unbehandelt (d.h. ohne antiretrovirale Kombinationstherapie) in einer verminderten Immunabwehr und konsekutiv im Auftreten opportunistischer Infektionen oder Malignome resultiert.

Das Endstadium dieses Immundefekts ist das sogenannte Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Zwischen der Erstinfektion und dem Auftreten von AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. 8-10 Jahre.

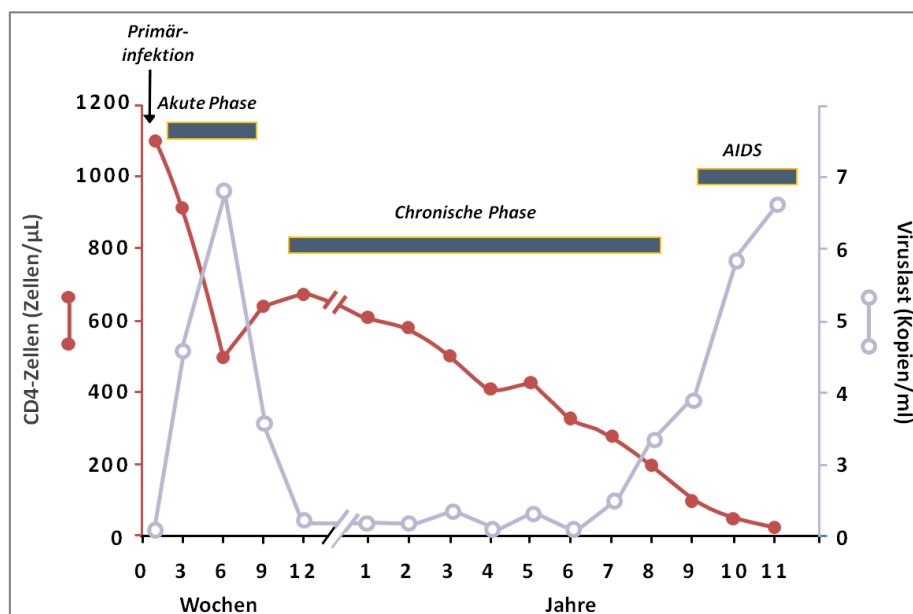


Abbildung 3-2: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Quelle: modifiziert nach <sup>(5)</sup>Hoffmann (Hrsg.) 2012)

An die akute Phase schließt sich die chronische Phase an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, während derer der Patient zunächst meist frei von Symptomen ist, sich das Virus aber weiterhin vermehrt. Es kommt zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Durch die Abnahme der Immunfunktion kommt es im Laufe der Zeit zu unspezifischen Krankheitssymptomen wie z.B. Soor, Haarleukoplakie (beides oral) oder Herpes Zoster (s. Tabelle 3-3).

Ohne medikamentöse - genauer antiretrovirale Behandlung - folgt anschließend mit dem Auftreten sog. AIDS definierender Erkrankungen ein schleichender Übergang in das AIDS-Stadium. In diesem Stadium erleidet der Patient schwere Immundefekte, die unbehandelt zum Tod führen. Zwischen der Erstinfektion und dem Auftreten von AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. 8-10 Jahre <sup>(5)</sup>Hoffmann (Hrsg.) 2012).

Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

<b>Kategorie A:</b>	Asymptomatische HIV-Infektion: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion</li> <li>• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> </ul>
<b>Kategorie B:</b>	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bazilläre Angiomatose</li> <li>• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</li> <li>• Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom</li> <li>• Idiopathische thrombozytopenie Purpura</li> <li>• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder ein &gt; Monat bestehende Diarrhoe</li> <li>• Listeriose</li> <li>• Orale Haarleukoplakie (OHL)</li> <li>• Oropharyngeale Candidose</li> <li>• Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (&gt; 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist</li> <li>• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul>
<b>Kategorie C:</b>	AIDS-definierende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen</li> <li>• Candidose, ösophageal</li> <li>• CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)</li> <li>• CMV-Retinitis (mit Virusverlust)</li> <li>• Enzephalopathie, HIV-bedingt</li> <li>• Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (&gt;1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)</li> <li>• Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Isosporiasis, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Kaposi-Sarkom</li> <li>• Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Kryptokokkose, extrapulmonal</li> <li>• Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Lymphom, Burkitt</li> <li>• Lymphom, immunoblastisches</li> <li>• Lymphom, primär zerebral</li> <li>• Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Pneumocystis-Pneumonie</li> <li>• Pneumonien, bakteriell rezidivierend (&gt;2 innerhalb eines Jahres)</li> <li>• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Toxoplasmose, zerebral</li> <li>• Wasting-Syndrom</li> <li>• Zervixkarzinom, invasiv</li> </ul>
--	--

Seit 1993 existiert die sog. CDC-Klassifikation, die den Schweregrad der Erkrankung gemäß CD4-Zellzahl und klinischer Symptomatik (s. Tabelle 3-4) in eines von neun Stadien einteilt:

Tabelle 3-4: CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-Erkrankung

Klinik/ CD4-Zellzahl	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C*	AIDS-Erkrankung*
> 500/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
< 200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

\* Einteilung gemäß Tabelle 3-3

Dabei ist das „Einbahnstraßenprinzip“ zu beachten, welches bedeutet, dass ein Patient bei einem Fortschreiten der Erkrankung zwar hochgestuft werden kann, ein Rückstufen beispielsweise aufgrund eines Anstiegs der CD4-Zellzahl jedoch nicht möglich ist. Somit wird durch die Klassifizierung jeweils der jemals schlechteste Zustand eines Patienten angegeben.

Ein weiterer relevanter Aspekt des Immundefektes bei HIV-Infizierten ist eine deutliche chronische Immunaktivierung im Sinne einer chronischen Inflammation als Folge der persistierenden Virusinfektion und -replikation. Diese Immunaktivierung/chronische Inflammation ist vor allem im Zusammenhang einer behandelten HIV-Infektion mit nicht nachweisbarer Viruslast von Bedeutung, da dies in mehreren Kohortenanalysen – neben anderen Parametern – als unabhängiger Faktor für non-AIDS Morbidität und Mortalität wie z.B. Komplikationen identifiziert wurde.

Dabei ist zu beachten, dass die Häufigkeit des Auftretens von AIDS definierenden Ereignissen in den letzten knapp 10 Jahren seit dem Vorhandensein hocheffektiver antiretroviraler Therapien stark zurückgegangen ist. Zusätzlich reduzierte sich auch die Letalität dieser Ereignisse deutlich. In einer Meta-Analyse basierend auf 13 HIV-Kohorten aus Nordamerika und Europa konnte gezeigt werden, dass die Zahl der AIDS-definierenden Ereignisse, die kausal mit dem Tod in Verbindung gebracht werden können, vom Intervall 1996 bis 2006 (49% aller Todesfälle kausal auf AIDS-Ereignisse zurückzuführen) zum Intervall 2005 bis 2009 auf ca. ein Drittel gesunken ist (16% der Todesfälle AIDS korreliert



(<sup>6</sup>Weber et al. 2013). Gleichzeitig steigt jedoch die Letalität von nicht-AIDS-Ereignissen deutlich an; in dem Zeitintervall 2005 bis 2009 waren bereits bis zu 40 % der Todesfälle kausal auf die drei nicht-AIDS-Kategorien Leberversagen, non-AIDS Malignome und kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen.

Diese Verschiebungen haben sich bei gleichzeitig wesentlich verbesserter Unterdrückung der Virusreplikation durch die hochwirksamen Therapien ereignet. So zeigte eine Meta-Analyse von 114 RCT, dass der Anteil der behandelten Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast von 43% im Jahre 1995 auf 78% im Jahre 2010 angestiegen ist (<sup>7</sup>Lee et al. 2014). Diese Veränderungen für die Behandlung von Patienten mit HIV zeigen zusätzlich deutlich, dass zur Beurteilung der Therapieeffektivität mehrere patientenrelevante Endpunkte eine entscheidende Rolle spielen. Die Wertigkeit der immer seltener werdenden AIDS-definierenden Ereignisse im Vergleich zur Suppression der Virusreplikation (ausgedrückt durch die Viruslast), den nicht-AIDS-Ereignissen und der Resistenzentwicklung nimmt damit deutlich ab.

### **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede:**

Mit zunehmendem Alter sowie sinkender CD4-Zellzahl steigt das Progressionsrisiko der Erkrankung, insbesondere des Übergangs in das Stadium AIDS (<sup>8</sup>Swanson et al. 1994; <sup>9</sup>Fischl et al. 1989; <sup>10</sup>Lepri et al. 1998). Untersuchungen zeigen, dass ein höheres Alter zum einen mit raschem Absinken der CD4-Zellzahl, zum anderen mit einer Zunahme der Virusreplikation assoziiert ist (<sup>11</sup>Rosenberg, Goedert 1994; <sup>12</sup>Pezzotti et al. 1996; <sup>13</sup>Cascade 2000). Auch das Vorliegen eines etwaig erhöhten kardiovaskulären Risikos (z.B. >20% Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Risikos in den nächsten 10 Jahren) sollte bei der Therapiewahl berücksichtigt werden (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014).

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion einen höheren Level an Viruslast aufweisen als Männer (<sup>15</sup>Sterling et al. 1999; <sup>16</sup>Naprawnik et al. 2002; <sup>17</sup>Donnelly et al. 2005). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch ähnlich für Männer und Frauen (<sup>18</sup>Sterling et al. 2001). Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014). Dem Ansatz folgte auch der G-BA in seinem Beschluss zu Rilpivirin, nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ (<sup>19</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012).

### **Behandlung**

Für eine antiretrovirale Therapie (ART) der HIV-Infektion stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden und als Kombinationstherapien eingesetzt werden. Das Ziel der ART ist es „durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische

Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren“ (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014). Dies unterstreicht die zentrale pathophysiologische Bedeutung der Hemmung der Virusreplikation und somit auch die Patientenrelevanz dieses Therapieziels. Der Einsatz einer ART erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u.a. am bisherigen Krankheitsverlauf, dem individuellen Resistenzstatus, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und –Morbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente.

Abbildung 3-3 zeigt den Replikationszyklus des HI-Virus mit den verschiedenen Ansatzpunkten der ART-Substanzen. Sogenannte Entry-Inhibitoren setzen bei der Bindung oder der Fusion des Virus an der Wirtszelle an (1 in der Grafik). Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI bzw. NNRTI) hemmen die reverse Transkription, bei der die virale RNA in DNA umgeschrieben wird (2). Integraseinhibitoren greifen in den Prozess ein, bei dem die provirale DNA in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird (3), während Proteaseinhibitoren die proteolytische Aufspaltung, die Voraussetzung für die sog. Ausknospung neuer Viruspartikel sind, hemmen und somit ein Freisetzen und Heranreifen von neuen infektiösen HI-Viren unterdrücken (4). Außerdem wird aktuell an der Entwicklung verschiedener Maturations-Inhibitoren geforscht, die erst spät in die Phase der Reifung neuer HI-Viren nach deren Freisetzung eingreifen (5).

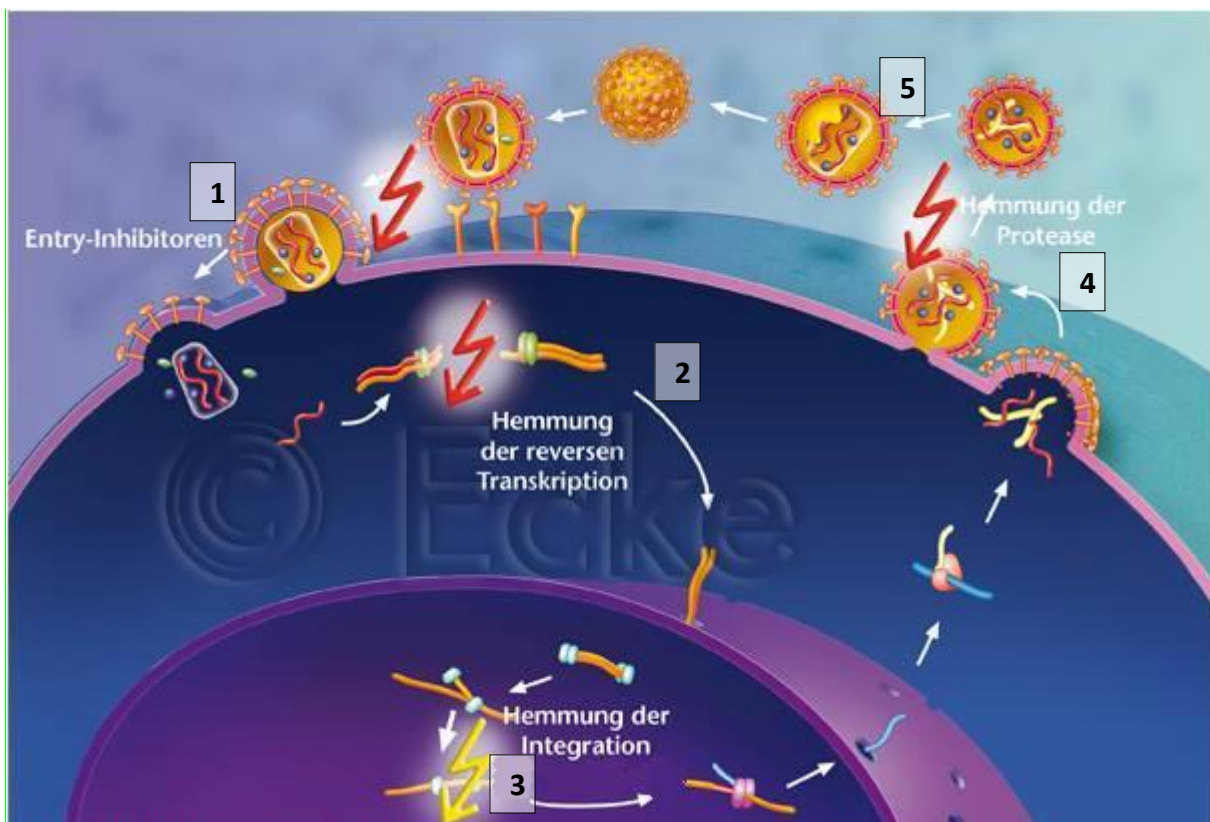


Abbildung 3-3: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen (Quelle: modifiziert nach:

[http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10\\_Immunologie/HIV\\_Zyklus\\_2.htm](http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm)

## Charakterisierung der Zielpopulation

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 Beginn 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 (Tabelle 3-3)

Symptomatische HIV-Patienten sollten grundsätzlich antiretroviral behandelt werden. Das gilt auch für asymptomatische HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 350/µl, da dadurch das Progressionsrisiko deutlich reduziert werden kann. Bei einem Behandlungsbeginn unter < 200/µl besteht auch nach Therapiebeginn weiterhin ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für den Patienten. Bei einer CD4-Zellzahl > 350/µl sollte die Entscheidung über den Einsatz einer ART individuell unter Berücksichtigung weiterer Faktoren (Begleiterkrankungen, Lebensstil etc.) getroffen werden. Ein generelles Abraten vom Beginn bzw. dem Einsatz einer ART aufgrund bestimmter CD4-Zellzahlen gibt es nicht. So kann auch trotz hoher CD4-Zellzahlen (> 500 /µl) eine ART empfohlen sein, wenn das individuelle Risikoprofil des Patienten dies begründet (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014).

Die gültigen Leitlinien geben daher lediglich eine Orientierung für die Auswahl der Therapie und weniger einen konkreten Behandlungsalgorithmus an. Letztlich ist es die Entscheidung des Arztes, die Vor- und Nachteile einer ART unter Einbeziehung der individuellen Patientenkonstitution und Therapiegeschichte abzuwägen. Dasselbe gilt für die Wahl der einzelnen Therapiekomponenten der ART. Schätzungen des Robert-Koch-Instituts ergeben, dass im Jahr 2012 ca. 80% der HIV-Diagnostizierten antiretroviral behandelt wurden (s. auch Abschnitt 3.2.4).

Tabelle 3-5: Therapieindikation und -beginn (Quelle: (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014)

Klinik	CD4+T-Lymphozyten/ $\mu$ l	Zusatzkriterien*	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	alle Werte	-	soll erfolgen
	<350	-	soll erfolgen
	350-500	gegeben	soll erfolgen
		nicht gegeben	kann erfolgen
	>500	gegeben	sollte erfolgen
nicht gegeben		kann erfolgen	
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	alle Werte	-	sollte erfolgen
Asymptomatische / gering symptomatische Serokonversion	alle Werte	-	kann erfolgen

\*eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Schwangerschaft, Alter >50 Jahre, HCV-Koinfektion, therapiebedürftige HBV-Koinfektion, hohes kardiovaskuläres Risiko (Framingham-Risiko >20%/10 Jahre), Absinken der CD4+-Zellzahl, Plasmavirämie > 100.000Kopien/ml, Reduktion der Infektiosität

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die HIV-Infektion als chronische, potenziell tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach Therapieoptionen, die lebenslang und möglichst ohne Unterbrechungen gegeben werden (<sup>20</sup>Kaufmann et al. 2011; <sup>21</sup>Hall et al. 2012). Es existiert bereits eine Vielzahl an antiretroviralen Substanzen (NRTI, NNRTI, PI, INI, EI), 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. Insbesondere auf

Grund von Resistenzen und Kreuzresistenzen besteht weiterhin ein hoher Bedarf für die Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen bzw. Substanzkombinationen (<sup>22</sup>Wainberg 2012). 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. Dies macht einen Wechsel des Therapieregimes erforderlich und bedeutet in der Regel auch, dass der Patient für seine weitere Behandlung wertvolle Substanzen nicht mehr zur Verfügung hat, sein Spektrum an Therapieoptionen also eingeschränkt ist, was wiederum einen Anstieg der Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken mit sich bringt. Auch aus Sicht des Patienten selbst ist es darum besonders wichtig, Therapieoptionen zu vermeiden die aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Substanzen zu Therapieversagen führen (<sup>23</sup>ViiV Healthcare 2013). Daher ist es unumgänglich, die ART von Beginn an individuell auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Hierbei kommt der Erfahrung des behandelnden Arztes eine besondere Rolle zu, die jedoch nur auf der Basis einer ausreichenden Zahl von Therapieoptionen langfristig erfolgreich angewandt werden kann, was die Wirksamkeit und Verträglichkeit betrifft. Die Zusammensetzung der individuell geeigneten ART gestaltet sich trotz der bereits breiten Palette an antiretroviralen Substanzen nach einer oder mehreren Therapieumstellungen weiterhin als therapeutische Herausforderung. Hier zeigt sich nochmals die besondere Bedeutung der Vermeidung von Resistenzentwicklungen als Therapieziel. Mangelnde Behandelbarkeit führt unmittelbar zu Folgekomplikationen bis hin zum Tod und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Diese Phänomene sind aus anderen Gebieten der Infektiologie gut bekannt, wie z.B. der Tuberkulose oder MRSA-Infektionen und erfahren gerade aktuell eine erhöhte Aufmerksamkeit, da sich weltweit auf Populationsniveau zeigt, dass absehbar zu wenig Therapieoptionen für eine effektive Antibiose bereitstehen werden. Dies soll nochmals betonen, dass zusätzlich zur möglichst effektiven Hemmung der Virusreplikation (Viruslastsenkung) die Resistenzvermeidung ein zentrales und patientenrelevantes Therapieziel ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Vermeidung des Auftretens von Resistenzmutationen ein von der Viruslastsenkung unabhängiger Faktor ist, bzw. nicht vollständig damit abgebildet wird, da es hier substanzspezifische Unterschiede hinsichtlich der sogenannten Resistenzbarriere gibt (<sup>24</sup>Götte 2012; <sup>25</sup>Tang, Shafer 2012). So wird beispielsweise im Falle eines Versagens einer antiretroviralen Therapie nicht vorbehandelter Patienten mit dem NNRTI Efavirenz in der Regel das Auftreten von Resistenzmutationen sowohl gegen NNRTI als auch NRTI beobachtet (z.B. SINGLE-Studie, Vergleichsarme der Zulassungsstudien von Rilpivirin oder Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir/Emtricitabin) (<sup>26</sup>Janssen-Cilag GmbH 2012; <sup>27</sup>Gilead Sciences GmbH 2013). In ähnlicher Weise gilt dies auch für die Integrase-Inhibitoren Raltegravir und Elvitegravir/Cobicistat. Hierbei ist anzumerken, dass unter Raltegravir im Vergleich zu Dolutegravir in der SPRING-2 Studie (jeweils in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC) jedoch kein Unterschied im virologischen Ansprechen beobachtet wurde (<sup>28</sup>GlaxoSmithKline Group 2013). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei nicht vorbehandelten Patienten in einer Vergleichsstudie von Dolutegravir gegen Darunavir (FLAMINGO-Studie (<sup>29</sup>GlaxoSmithKline Group 2013); jeweils in Kombination mit ABC/3TC oder TDF/FTC)

eine Überlegenheit zugunsten von Dolutegravir, wobei in beiden Armen im Falle eines virologischen Versagens keine Resistenzmutationen beobachtet wurden.

Der Wirkstoff Dolutegravir als innovativer Bestandteil der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gehört zu einer der jüngsten verfügbaren Klassen der ART, den Integraseinhibitoren, die am Prozess der viralen DNA-Integration ansetzen und den Einbau der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle blockieren. Im Rahmen einer ART wird der Einsatz eines INI in Kombination mit zwei NRTI als eine mögliche Initialtherapie empfohlen bzw. kann ein INI als Bestandteil einer individuellen ART bei vorbehandelten Patienten gegeben werden (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014). Die in der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ebenfalls enthaltenen Wirkstoffe Abacavir (Ziagen® zugelassen Juli 1999) und Lamivudin (Epivir® zugelassen August 1996) die auch als Kombinationsprodukt Abacavir/Lamivudin (Kivexa® zugelassen 2005) verfügbar sind, sind als Backbone-Therapie gut charakterisiert und in den Leitlinien empfohlen. Daher wird im Folgenden primär auf den medizinischen Bedarf mit Blick auf Dolutegravir eingegangen, da Triumeq® das erste sogenannte Single-Tablet-Regime mit Dolutegravir als „Third Agent“ ist und sich vor allem darüber von anderen Single-Tablet-Regimen, aber auch anderen empfohlenen Therapieoptionen differenziert.

Dolutegravir ist der dritte Integraseinhibitor, der die Zulassung für die Behandlung von HIV erhalten hat. Aktuell sind bereits Raltegravir (Isentress®) und Elvitegravir (in Stribild®, Vitekta®) in USA und Europa zugelassen. Die klinischen Daten bescheinigen den bisherigen Vertretern der Integraseinhibitoren hohes Potential bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit (<sup>30</sup>Lennox et al. 2009; <sup>31</sup>Lennox et al. 2010; <sup>32</sup>Sax et al. 2012; <sup>33</sup>Dow, Bartlett 2014) – Daten zu Langzeittoxizitäten (z.B. > 10 Jahre) stehen noch aus. Ein Nachteil von Raltegravir ist dessen niedrige Resistenzbarriere. So traten unter Raltegravir vermehrt Virusdurchbrüche bei mit PI vorbehandelten Patienten auf, deren Viruslast zum Zeitpunkt der Therapieumstellung unterhalb der Nachweisgrenze lag. Das ist das Ergebnis der SWITCHMRK-Studie, bei der PI-vorbehandelte Patienten (Lopinavir + Ritonavir) entweder auf Raltegravir umgestellt oder weiterhin mit Lopinavir + Ritonavir behandelt wurden (<sup>34</sup>Eron et al. 2010). Zudem muss Raltegravir zweimal täglich gegeben werden, was die Integration dieser Substanz in einer gängigen einmal täglichen ART unmöglich macht. Auch Elvitegravir hat ein ähnlich fragiles Resistenzprofil wie Raltegravir, und die Bildung möglicher Kreuzresistenzen zwischen diesen zwei Substanzen scheint problematisch (<sup>5</sup>Hoffmann (Hrsg.) 2012; <sup>22</sup>Wainberg 2012; <sup>33</sup>Dow, Bartlett 2014). Die Einnahme von Elvitegravir ist abhängig von Mahlzeiten und nur die Gabe von Elvitegravir zusammen mit einem pharmakokinetischen Booster, Cobicistat oder Ritonavir, erlaubt die einmal tägliche Dosierung. Die erforderliche zusätzliche Gabe des Boosters führt zu einem vermehrten Auftreten von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (<sup>35</sup>Fachinformation Stribild 2014). Aus diesen Gründen wird die Entwicklung weiterer Integraseinhibitoren angestrebt, vor allem mit dem Ziel effektiver ART mit einer höheren Resistenzbarriere und einem besseren pharmakologischen Profil (<sup>33</sup>Dow, Bartlett 2014; <sup>22</sup>Wainberg 2012; <sup>36</sup>Serrao et al. 2009).

Gemäß aktuell gültiger Leitlinien (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014; <sup>37</sup>European AIDS Clinical Society (EACS) 2014) sollte eine initiale ART aus einer Kombination von zwei nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) zusammen mit einem Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), einem geboosterten Proteaseinhibitor (PI/r) oder einem Integraseinhibitor (INI) bestehen.

NNRTI wie z.B. Efavirenz weisen generell eine niedrige Resistenzbarriere auf, die im Falle suboptimaler Virussuppression innerhalb weniger Wochen zu Resistenzen sowie Kreuzresistenzen innerhalb der Substanzklasse führen kann (<sup>25</sup>Tang, Shafer 2012; <sup>38</sup>Frentz et al. 2012). Die Therapie mit Efavirenz führt oftmals zum Auftreten von Hautausschlägen, Fettstoffwechselstörungen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, wobei letztere die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch sind (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014). PI haben im Vergleich zu NNRTI eine höhere Resistenzbarriere, jedoch besteht insbesondere bei Risikopatienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (<sup>39</sup>Friis-Moller et al. 2007). Auch eine Erhöhung der Blutfettwerte (<sup>40</sup>Nolan 2003; <sup>41</sup>Feeney, Mallon 2011) und gastrointestinale Nebenwirkungen (<sup>42</sup>Malan et al. 2010) gelten als typische Nebenwirkungen von PI. Abgesehen von Lopinavir/r (Kaletra<sup>®</sup>), das bereits ko-formuliert verfügbar ist, ist bei allen anderen Proteaseinhibitoren die zusätzliche Einnahme - durch eine weitere Tablette - eines pharmakokinetischen Boosters notwendig. Auch hier verursacht der pharmakokinetische Booster Wechselwirkungen mit einigen relevanten Medikamenten und beschränkt die Anwendung von PI. Durch die höhere Anzahl an Pillen, die bei einer PI-basierten ART einzunehmen sind, wird von den Patienten ein hohes Maß an Therapietreue verlangt. Beide Substanzklassen, NNRTI und geboosterte PI, als „Third Agents“ interagieren mit Cytochrom-P450-Isoenzymen, was beispielsweise auch die Therapie einer Hepatitis-C-Koinfektion beeinträchtigt.

Dolutegravir weist nach heutigem Wissensstand eine höhere Resistenzbarriere auf als andere Integraseinhibitoren (<sup>33</sup>Dow, Bartlett 2014; <sup>43</sup>Hightower et al. 2011). Auch Kreuzresistenzen sind weniger ausgeprägt (<sup>33</sup>Dow, Bartlett 2014; <sup>44</sup>Kobayashi et al. 2011).

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin bietet gegenüber einer Raltegravir-basierten ART den Vorteil der einmal täglichen Einnahme (Raltegravir: zweimal täglich). Damit sind die bestmöglichen Voraussetzungen für eine höhere Adhärenz gegeben, als bei Regimes mit häufigeren Einnahmezeitpunkten und ggfs. der Notwendigkeit zur Einnahme mehrerer Tabletten. Dass mangelnde Adhärenz einen relevanten Einfluss auf den Therapieerfolg und Resistenzbildungen hat, wurde Eingangs dieses Abschnittes bereits verdeutlicht.

Darüber hinaus haben Patienten unterschiedliche Präferenzen wie sie ihre Medikamente einnehmen möchten, daher stellt es für den Einzelnen einen relevanten Vorteil dar, wenn es keine Einschränkungen gibt bzgl. der Einnahme mit oder ohne Mahlzeiten. (<sup>23</sup>ViiV Healthcare 2013). Dies ist für Patienten mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin der Fall. Auch die gleichzeitige Einnahme eines Boosters ist nicht notwendig. Durch die pharmakokinetischen Eigenschaften und die bei Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin nicht vorhandene

Enzym-Interaktion mit CYP450 ist mit sehr wenigen Medikamenten-Wechselwirkungen zu rechnen.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vereint daher die 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 (<sup>45</sup>Messiaen et al. 2013).

Die Relevanz der genannten Eigenschaften von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin konnte in einer Studie zur Ermittlung von Patientenpräferenzen mithilfe der Discrete-Choice-Methode bestätigt werden. Die Studie ergab, dass Therapieoptionen, die zu einer raschen Absenkung der Viruslast sowie einem schnellen Anstieg der CD4 Zellzahlen führen, von Patienten signifikant präferiert wurden. Auch die Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere solcher, die als besonders einschränkend wahrgenommen werden sowie die Vermeidung langfristiger Gesundheitsprobleme wie Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankungen ist für Patienten bei der Wahl zwischen verschiedenen Therapieoptionen besonders entscheidend (<sup>23</sup>ViiV Healthcare 2013).

Nachfolgende Tabelle 3-6 stellt dar, inwieweit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin den therapeutischen Bedarf der antiretroviralen Therapie decken kann.

Tabelle 3-6: Vorteile von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie

Substanzklasse	Vorteile Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
<b>INI</b>	
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>
<b>NNRTI</b>	<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>



Rilpivirin sowie die Fixkombinationen daraus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Einnahmевorschriften (Nahrung, Tageszeit)</li> <li>• keine Baseline VL Beschränkungen (Rilpivirin nur bei VL &lt;100.000 k/ml zugelassen)</li> </ul>
PI	<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>

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz einer Vielzahl bereits existierender pharmakologischer Therapien von HIV die Situation durch die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe weiter verbessert werden kann. Insbesondere das Auftreten von Resistenzen macht häufig einen Therapiewechsel notwendig und zeigt den Bedarf an neuen Substanzen mit höherer Resistenzbarriere bei besserer Verträglichkeit. In Hinblick auf Aspekte bzgl. der Adhärenz besitzen vor allem Medikamente mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil und einfacher Einnahme große Bedeutung für den Therapieerfolg.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

HIV-Infektionen gehören zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, die regelmäßig vom Robert-Koch-Institut veröffentlicht werden. Die jeweiligen Infektionsepidemiologischen Jahrbücher sowie die Epidemiologischen Bulletins, insbesondere das zum Welt-AIDS-Tag im Dezember, stellen eine solide Datenbasis zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dar. Seit 2013 werden nicht mehr die Zahlen des jeweils laufenden Jahres, sondern des Vorjahres angegeben. Dies führt dazu, dass für das Jahr 2013 keine Schätzungen vorliegen (und auch seit dem keine neuen Angaben publiziert wurden) – somit bilden die Zahlen von 2012 die aktuellste Datenbasis für die Prävalenz.

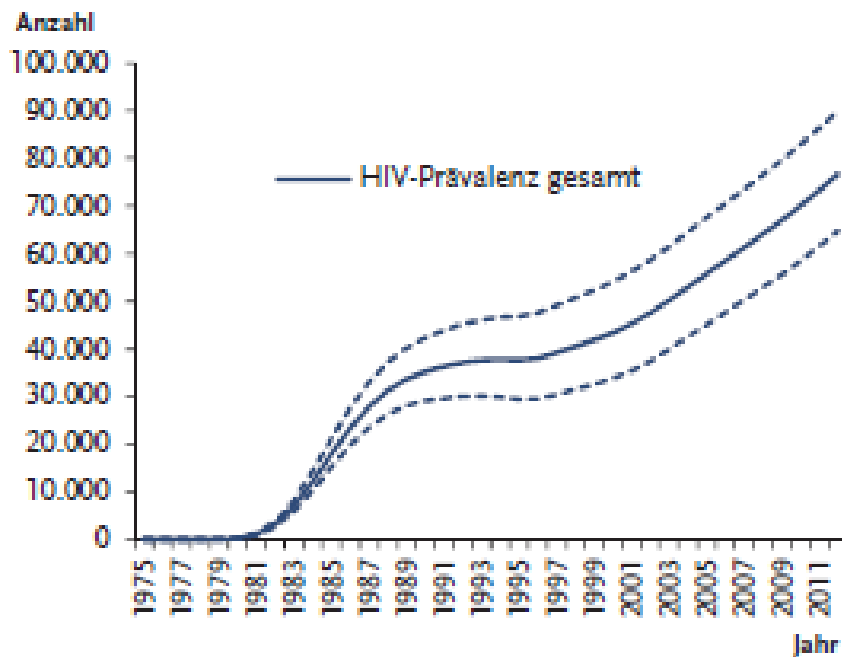


Abbildung 3-4: Geschätzte Prävalenz 1975 bis 2012 der in Deutschland lebenden HIV-Infizierten (ohne Hämophile/Transfusionsempfänger und perinatal infizierte Kinder) (Quelle: <sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012)

Die Zahlen zur Prävalenz sind in Tabelle 3-7 für die vergangenen Jahre aufgeführt. Die Angaben wurden bis 2012 jährlich aus den aktuellen Informationen geschätzt, die zum Stichtag zur Verfügung standen. Die Daten sind nicht im Sinne einer kontinuierlichen Fortschreibung zu interpretieren, sondern wurden jährlich neu aufgrund aktueller Meldungen und Methoden berechnet. Ein Vergleich zwischen den Angaben zu den verschiedenen Jahren ist daher nur eingeschränkt möglich, insbesondere das Ableiten von Zu- oder Abnahmen aufgrund der jährlichen Veränderungen.

Trotz dieser Einschränkungen hinsichtlich der Interpretation sind der Vollständigkeit halber die Zahlen der vergangenen Jahre zusätzlich zu den aktuellen Daten des Jahres 2012 und ein Schätzwert für 2013 in der folgenden Tabelle 3-7 dargestellt.

Die Zahl der Patienten, die in der Bundesrepublik Deutschland 2012 mit dem HI-Virus bzw. AIDS lebten, wurde auf 78.000 geschätzt. Der Anteil der Männer ist mit ca. 80% deutlich höher als derjenige der Frauen. Insgesamt wurden seit Beginn der HIV-Epidemie ca. 94.000 Personen mit HIV infiziert, daran gestorben sind ca. 27.000 Personen.

Tabelle 3-7: Jährliche Prävalenzschätzer für HIV-Infektion/AIDS

	2009	2010	2011	2012	2013*
<b>Patienten, die mit HIV/AIDS leben</b>	67.000 (64.000-70.000)	70.000 (60.000-83.000)	73.000 (66.000-80.000)	78.000 (66.000-91.000)	80.713
<b>Männer</b>	55.000 (52.000-57.500)	57.000 (49.000-68.000)	61.500 (56.000-68.000)	63.000 (53.000-74.000)	kA
<b>Frauen</b>	12.000 (11.700-12.500)	13.000 (11.000-16.000)	11.500 (10.000-13.000)	15.000 (12.000-17.000)	kA
<b>Kinder (&lt; 15 Jahre)</b>	200	200	200	200	kA
<b>Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie</b>	86.500 (84.000-90.000)	91.000 (82.000-103.000)	100.000 (91.000-110.000)	94.000 (84.000-110.000)	kA
<b>Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie</b>	28.000 (kA)	29.000 (27.000-30.000)	27.000 (25.000-30.000)	27.000 (26.000-28.000)	kA

\*Schätzwert für 2013 basierend auf den Angaben des RKI für 2012 (78.000 Patienten in 2012 + 3.263 neu diagnostizierte – 550 Todesfälle); vgl. hierzu auch die Angaben unten zur erwarteten jährlichen Entwicklung über die nächsten 5 Jahre

Abkürzung: kA = keine Angabe

Quellen: <sup>47</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2009; <sup>48</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2010; <sup>49</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011; <sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012)

Der Anteil an Kindern unter den HIV-Infizierten ist generell sehr gering. Im Folgenden wird daher nicht explizit zwischen Erwachsenen und Kindern unterschieden bzw. die Zahl der Kinder nicht abgezogen, da diese bei der Gesamtbetrachtung, insbesondere mit den breiten Schwankungsintervallen, nicht ins Gewicht fällt.

Nachstehende Grafik zeigt den Verlauf der Inzidenz der HIV-Infektion in Deutschland seit 2001. Während zu Beginn des Jahrtausends noch ein wachsender Anstieg der neu gemeldeten Fälle zu verzeichnen ist, wurde seit etwa 2007 ein Plateau erreicht. Die Zahl der jährlich neu diagnostizierten HIV-Infektionen lag bis 2012 relativ stabil bei knapp 3.000 und stieg in 2013 leicht an. Das entspricht einer relativ konstanten Inzidenzrate von ca. 3,5-4 Infizierten pro 100.000 Einwohner (Männer: ca. 6-7, Frauen ca. eine Infizierte pro 100.000). Die Altersverteilung der inzidenten Fälle gleicht der Form einer Normalverteilung (s. Abbildung 3-5) mit dem Gipfel bei den 25-29 Jährigen. In dieser Altersgruppe liegen die Inzidenzraten bei ca. 15-17 (Männer) bzw. 4-5 (Frauen) pro 100.000.

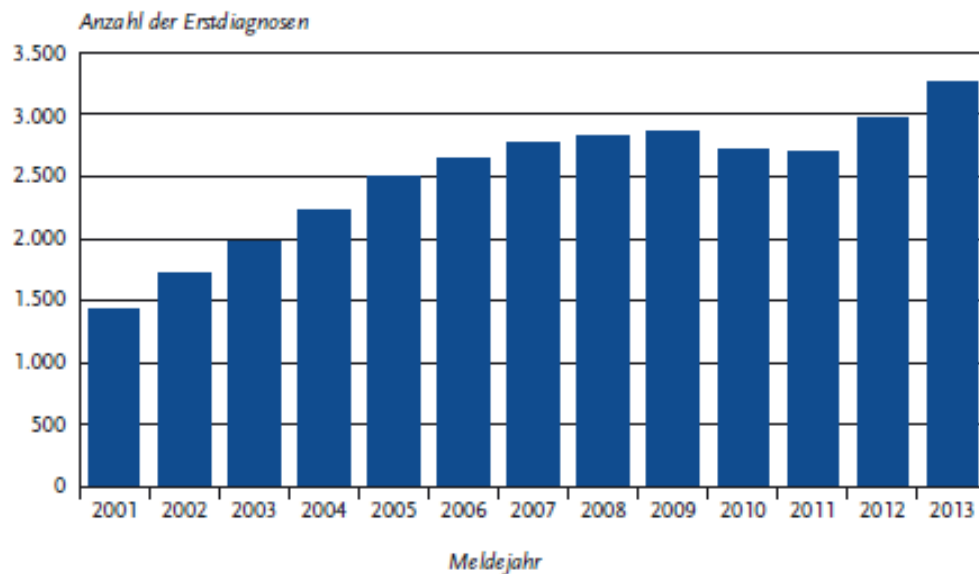


Abbildung 3-5: Neu diagnostizierte HIV-Infektionen im Zeitverlauf (Quelle: <sup>50</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2014)

Die jährlichen Angaben des RKI zur Inzidenz der HIV-Infektionen sind in Tabelle 3-8 für die Jahre 2009 – 2013 zusammengestellt.

Tabelle 3-8: Jährliche Inzidenzen der HIV-Infektionen

	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Anzahl inzidenter HIV-Infektionen</b>	2.856	2.918	2.889	2.954	3.263
<b>Inzidenz pro 100.000 Einwohner</b>	3,5	3,6	3,5	3,6	4,0
<b>Männer</b>	5,9	6,2	6,1	6,2	6,6
<b>Frauen</b>	1,1	1,0	1,1	1,1	1,4
<b>Inzidenz der 25-29 Jährigen (pro 100.000)</b>					
<b>Männer</b>	15,0	13,2*	15,2	15,3	16,9
<b>Frauen</b>	3,6	4,2	3,7	4,0	4,5

\* Schätzwert aus grafischer Darstellung

Quellen: <sup>51</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2010; <sup>52</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011; <sup>53</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012; <sup>54</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2013; <sup>50</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2014)

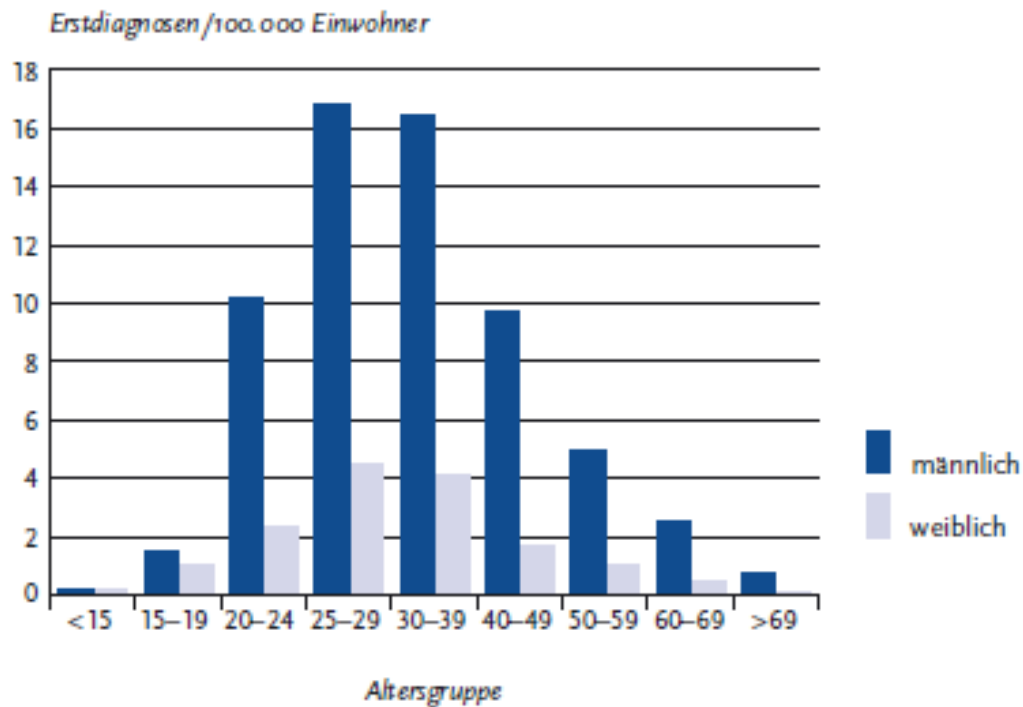


Abbildung 3-6: Inzidenzraten der HIV-Diagnosen für 2013 pro Altersgruppe und Geschlecht (Quelle: <sup>50</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2014)

In den Schätzungen vor dem Jahr 2011 war das RKI vereinfachend davon ausgegangen, dass der Zeitpunkt der Diagnose mit dem Zeitpunkt der Infektion übereinstimmt. Seit 2011 wurde eine Schätzmethode angewandt und in den folgenden Jahren weiterentwickelt, die den Infektionszeitpunkt durch Einbeziehen des Stadiums und der CD4-Zellzahl genauer abbildet. Für das Jahr 2012 wurde die Zahl der Infektionen auf 78.000 (66.000 – 91.000) geschätzt. Diese Zahl liegt über derjenigen der letztlich gemeldeten diagnostizierten Fälle (<sup>54</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2013), da nicht jede Neuinfektion sofort diagnostiziert wird. Die Gesamtzahl der Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung lag 2012 bei ca. 14.000 (<sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Zahl der neu diagnostizierten HIV-Infektionen zeigt sich weitestgehend stabil auf einem Niveau von 3.000 Patienten während der vergangenen Jahre, wobei für das Jahr 2013 ein kleiner Anstieg auf 3.263 (<sup>55</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2014) zu verzeichnen ist (siehe Tabelle 3-8). Dieser Anstieg im Jahr 2013 beruht zum einen auf vermehrter Wahrnehmung von HIV-Testangeboten und zum anderen auf einer realen Zunahme von Neudiagnosen (<sup>55</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2014). Es ist davon auszugehen, dass in den nächsten 5 Jahren

mit keinen wesentlichen Veränderungen zu rechnen ist. Die Gesamtzahl der HIV-Infizierten erhöhte sich in den letzten Jahren durch die gute Wirksamkeit der verfügbaren ART und damit der geringeren Anzahl an Todesfällen bzw. dem längeren Überleben von HIV-Infizierten. Auch hier gibt es keine Anzeichen, dass sich an dieser Situation in den nächsten 5 Jahren maßgeblich etwas ändern könnte. Angenommen, die Zahl der Todesfälle unter den Patienten mit einer HIV-Infektion bzw. AIDS liegt weiterhin bei ca. 550 pro Jahr (<sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012), ergäbe sich bei gleichbleibender Anzahl an Neuinfektionen (n=3.263) ein jährlicher Anstieg der Prävalenz um ca. 2.713 Patienten.

Tabelle 3-9 zeigt die angenommene Entwicklung der Zahlen über die nächsten fünf Jahre. Den Überlegungen liegt zugrunde, dass für das Jahr 2013, für das die Zahlen des RKI zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorliegen, eine Prävalenz von 80.713 Patienten (78.000 Patienten in 2012 + 3.263 neu diagnostizierte – 550 Todesfälle) angenommen wird.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Inzidenzen und Prävalenzen in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Anzahl Patienten mit neu diagnostizierten HIV-Infektionen	Anzahl Patienten mit HIV-Infektion
2014	3.263	83.426
2015	3.263	86.139
2016	3.263	88.852
2017	3.263	92.115
2018	3.263	94.828

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*</b>
Dolutegravir / Abacavir / Lamivudin	38.861 (37.700 – 40.000)	33.809 (32.800 – 34.800)

\* Die Unsicherheit ergibt sich aus der Spannweite des u.g. Anteils der HIV-Patienten unter Therapie (75-80%); gerundete Unsicherheitsgrenzen

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist zugelassen für die Behandlung HIV-infizierter Erwachsener und Jugendlicher ab 12 Jahren – sowohl für ART-vorbehandelte als auch für ART-naive Patienten.

Folgende Schätzung der Patientenzahlen basiert auf der Extrapolation der epidemiologischen Daten des RKI von 2012 auf 2013.

#### Anzahl der vorbehandelten HIV-Patienten:

Im Jahr 2013 lebten in Deutschland ca. 66.713 Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion. Dieser Schätzung liegen folgende Angaben zugrunde: 80.713 HIV-Infizierte, abzüglich 14.000 Nicht-Diagnostizierte. Die Zahl der nicht-diagnostizierten (aber infizierten) HIV-Patienten wird den Angaben des RKI der Jahre 2011 und 2012 (jeweils 14.000) entnommen (<sup>49</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011; <sup>46</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2012). Nach Angaben des RKI befinden sich ca. 75-80% der diagnostizierten HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie (<sup>56</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2011). Dies führt zu einem Schätzwert von ca. 51.700 Patienten in der Zielpopulation der vorbehandelten HIV-Patienten.

#### Anzahl der vorbehandelten HIV-Patienten, die für eine Behandlung mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in Frage kommen (Zielpopulation der vorbehandelten Patienten):

Insgesamt kommen 35.984 der antiretroviral vorbehandelten Patienten für die Behandlung mit der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in Betracht. Diese Patientenzahl ergibt sich nach Abzug der Patienten mit positivem HLA-B\*5701 Status sowie derjenigen mit

vorliegenden Resistenzen gegenüber Dolutegravir oder Abacavir oder Lamivudin. Die ausführliche Begründung dieser Patientenzahl wird im folgenden Abschnitt 3.2.5 gegeben.

Anzahl der nicht vorbehandelten HIV-Patienten, die für eine ART-Behandlung in Betracht kommen:

Jährlich werden ca. 3.263 HIV-Infektionen neu diagnostiziert (s. Abschnitt 3.2.3). Es kann davon ausgegangen werden, dass sich die Anzahl der HIV-Patienten, die eine ART-Initialtherapie erhalten, analog verhält. Dieser Ansatz geht konform mit den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschuss zu Rilpivirin bzw. der Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir im selben Anwendungsgebiet bei der Therapie ART-nicht vorbehandelter HIV-Patienten (<sup>57</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; <sup>58</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012). Der Effekt durch die im Jahr 2012 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (<sup>14</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014), nach der ein früherer Beginn einer ART indiziert ist und der eine zwischenzeitliche Erhöhung der ART-Beginner nach sich zog, kann mittlerweile als vernachlässigbar angesehen werden.

Anzahl nicht vorbehandelter HIV-Patienten, die für eine Behandlung mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in Frage kommen (Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten):

Für die Subgruppe der nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten kommen insgesamt 2.877 der o.g. 3.263 Patienten als Zielpopulation in Betracht. Diese Patientenzahl ergibt sich nach Abzug der Patienten mit positivem HLA-B\*5701 Status und derjenigen Patienten, die bereits eine Primärresistenz gegen Abacavir oder Lamivudin aufweisen. Die ausführliche Begründung dieser Patientenzahl wird im folgenden Abschnitt 3.2.5 gegeben.

Zusammen ergeben sich somit ca. 38.861 Patienten in der Zielpopulation, für die eine Behandlung mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin grundsätzlich in Frage kommt. Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf der im Template genannten Quelle des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und der Bevölkerungsstatistik des aktuellen Zensus von 2011(<sup>59</sup>zensus 2011, Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2013; <sup>60</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012). Demnach sind 69.637.000 der 80.219.695 in Deutschland lebenden Menschen gesetzlich krankenversichert. Das entspricht einem Anteil von 87%, was einer Anzahl von 33.809 gesetzlich krankenversicherter Patienten in der Zielpopulation führt, die für eine Behandlung mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin in Frage kommen.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen*



sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dolutegravir / Abacavir / Lamivudin	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
Dolutegravir / Abacavir / Lamivudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne vorliegende Resistenzen zu Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin, die HLA-B*5701 negativ sind: „Vorbehandelte ohne Resistenzen“	nicht quantifizierbar	31.306

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

„Nicht Vorbehandelte ohne Resistenzen“:

Von den o.g. 3.263 (s. Abschnitt 3.2.4) nicht vorbehandelten Patienten sind diejenigen Patienten abzuziehen, die HLA-B\*5701 positiv sind. Laut einer epidemiologischen Studie (<sup>61</sup>Orkin et al. 2010; <sup>62</sup>Esser et al. 2008) beträgt dieser Anteil für Deutschland ca. 7,2%. Von den verbleibenden 3.028 Patienten sind des Weiteren geschätzte 5% abzuziehen, die bereits (mindestens) eine relevante Primärresistenz gegenüber Abacavir oder Lamivudin aufweisen (<sup>63</sup>Oette et al. 2007; <sup>64</sup>Oette et al. 2012; <sup>65</sup>Wensing et al. 2005). Die geschätzten 5% ergeben sich als konservative Abschätzung aus den genannten Quellen, die bezüglich der zu Abacavir- bzw. Lamivudin-Resistenz führenden Mutationen nicht immer komplette Angaben bringen (konservativ in dem Sinne, dass der tatsächliche Anteil nicht vorbehandelter Patienten, die ausschließlich relevante Abacavir- oder Lamivudin Primärresistenzen aufweisen, vermutlich kleiner sein wird). Damit ergeben sich insgesamt 2.877 nicht vorbehandelte Patienten in der Zielpopulation. Es wird hierbei angenommen, dass für die nicht vorbehandelten Patienten keine Resistenzen gegenüber Dolutegravir vorliegen bzw. dass diese Anzahl derzeit und noch für längere Zeit vernachlässigbar gering ist.

Die Zahl der nicht vorbehandelten Patienten in der GKV ergibt sich aus diesen 2.877 Patienten, von denen ca. 87% gesetzlich krankenversichert sind (Quellen: <sup>59</sup>zensus 2011, Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2013; <sup>60</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012):

$$0,87 \times 2.877 = 2.503$$

#### „Vorbehandelte ohne Resistenzen“:

Von den o.g. 51.700 (s. Abschnitt 3.2.4) vorbehandelten Patienten sind diejenigen Patienten abzuziehen, die HLA-B\*5701 positiv sind. Laut einer epidemiologischen Studie (<sup>61</sup>Orkin et al. 2010; <sup>62</sup>Esser et al. 2008) beträgt dieser Anteil für Deutschland ca. 7,2%.

Von den verbleibenden 47.978 Patienten sind des Weiteren diejenigen Patienten abzuziehen, die bereits (mindestens) eine relevante Resistenz gegenüber Dolutegravir oder Abacavir oder Lamivudin aufweisen. Der Anteil der vorbehandelten Patienten ohne INI-Resistenzen liegt bei ca. 90%. Die Anteile von 10% bzw. 90% der Patienten mit bzw. ohne INI-Resistenzen ergeben sich als Schätzungen im Ergebnis einer eigens dafür durchgeführten epidemiologischen Studie (<sup>66</sup>Kaiser et al. 2013), die im Anschluss an diese Herleitung kurz beschrieben wird. Der Wert von 10% ist eine sehr konservative Annahme (konservativ in dem Sinne, dass der tatsächliche Anteil INI-resistenter vorbehandelter Patienten vermutlich deutlich kleiner sein wird), die aufgrund der sehr geringen Anzahl von durchgeführten INI-Resistenztests getroffen werden musste. Aufgrund dieses Umstandes wurden hier alle Patienten, die jemals mit einem INI behandelt worden sind, als INI-resistent gezählt.

Der Anteil der Patienten mit vorliegenden Abacavir- und/oder Lamivudin-Resistenzen liegt bei geschätzten 15% (<sup>66</sup>Kaiser et al. 2013). Insgesamt werden daher 25% (10% + 15%) von den obigen 47.978 Patienten abgezogen. Dies ergibt 35.984 vorbehandelte Patienten in der Zielpopulation. Weiter unten im letzten Abschnitt zur Begründung dieser Zahlen wird noch einmal darauf eingegangen, dass diese „Summation“ der für eine Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin-Behandlung nicht in Frage kommenden Patienten eine Unterschätzung der Zielpopulation (und damit eine konservative Herangehensweise) darstellt, da selbstverständlich diese Kriterien (HLA-B\*5701 Positivität, Vorliegen von INI-Resistenzen oder ABC/3TC-Resistenzen) bei den Patienten nicht strikt separat auftreten müssen. Genauere Daten liegen nicht vor.

Von diesen 35.984 vorbehandelten Patienten sind ca. 87% gesetzlich krankenversichert (Quellen: <sup>59</sup>zensus 2011, Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2013; <sup>60</sup>Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012). Somit wird die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf 31.306 Patienten geschätzt:

$$0,87 \times 35.984 = 31.306$$

Aufgrund der in Deutschland geringen Zahl der HIV-infizierten Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren wird keine weitere Reduktion der Patientenzahl für die Population mit Zusatznutzen vorgenommen, wenngleich sich diese ausschließlich auf erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) bezieht. Im Sinne des obigen durchwegs konservativen Ansatzes bei der Herleitung der Population mit Zusatznutzen ist der mögliche Fehler durch die geringe Zahl der 12 bis 17-Jährigen an dieser Stelle durchaus vernachlässigbar.

#### Beschreibung der epidemiologischen Studie:

ViiV Healthcare hat in Kooperation mit zwei Institutionen und ihren jeweiligen HIV-Patientendatenbanken, der AREVIR-Datenbank der Virologie der Universität zu Köln und der MIB-Datenbank des Medizinischen Infektiologiezentrums Berlin, eine retrospektive epidemiologische Studie durchgeführt (streng genommen eine retrolektive, prospektive epidemiologische Datenbankstudie). Ein ausführliches Studienprotokoll sowie ein Ergebnisbericht sind im Anhang beigefügt (<sup>67</sup>Kaiser et al. 2013; <sup>66</sup>Kaiser et al. 2013).

Die epidemiologische Studie hatte zum Ziel, die möglichen Therapieoptionen von antiretroviral vorbehandelten HIV-Infizierten bei Therapieumstellung zu untersuchen – in Abhängigkeit von der Vortherapie und dem aktuellen Therapiestatus des Patienten.

Die AREVIR-Datenbank beinhaltet mittlerweile Daten von 11.561 Patienten unter antiretroviraler Therapie und wird aus zwei Projekten gespeist: Die Analyse genotypischer HIV-Daten in Korrelation zum klinischen Verlauf und die RESINA-Studie zur Analyse von HIV-Primärresistenzen bei Patienten zu Beginn der ersten antiretroviralen Therapie in Korrelation zum jeweiligen Therapieverlauf. Diese RESINA-Studie läuft in verschiedenen Evolutionsstufen seit 2001 und erfasst Daten von nunmehr 3.200 HIV-Patienten aus Nordrhein-Westfalen. Die Patientendaten werden seit der ersten antiretroviralen Therapie gesammelt. Die RESINA Kohorte ist repräsentativ für die deutschen HIV-Patienten (<sup>63</sup>Oette et al. 2007).

Die Berliner Qualitätssicherungs-Dokumentationsdatenbank enthält Daten von 2.876 Patienten. Im Rahmen dieser Datenbank wird von mehreren Berliner Schwerpunktpraxen der Verlauf von Behandlung, Therapie und Therapieumstellung aufgrund der entsprechenden Laboranforderungen seit Anfang 2008 erfasst. Die Überschneidung der Strukturen zur Kölner Datenbank ist hoch. Da hier Patienten ohne Vorselektion von mehreren Zentren erfasst werden, kann auch hier von einer ausreichenden Repräsentativität ausgegangen werden.

Durch die weitestgehend identische Datenstruktur beider Datenbanken und einer einheitlichen, durch das Studienprotokoll vorgegebenen Studiendurchführung und Methodik der Ausführung, ergab sich die Möglichkeit, die zur Beantwortung der Studienfragestellung abzuleitenden Charakteristika und Schätzwerte sowohl zunächst separat zu betrachten, als auch zusätzlich einer gemeinsamen Auswertung zuzuführen. Durch den Zugriff auf diese beiden großen und langfristig geführten Patienten-Datenbanken ist eine geeignete Basis für die Repräsentativität der Studienergebnisse gegeben.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde auf Basis der dokumentierten Resistenztests pro Substanz für jeden Patient ein GSS-Wert (Genotypic Sensitivity Score) bzgl. der erwarteten Wirksamkeit berechnet. Ein Wert von 0 bedeutet die komplette Unwirksamkeit einer Substanz, ein Wert von 1 volle Wirksamkeit. Für Kombinationen von antiretroviralen Substanzen werden die einzelnen Werte addiert und gelten ab einem GSS von 3 als ausreichende Therapieoption. Während die Werte der NRTI und NNRTI mit dem Faktor 1 in die Berechnung des Scores einfließen, wird für PI der Faktor 1,5 angewandt, da eine höhere Wirksamkeit und Resistenzbarriere für PI angenommen wird. Die Kombination von PI + INI wird bereits ab einem GSS-Wert ab 2,5 als voll wirksam eingestuft. Da für INI generell nur unzureichende Daten zu Resistenztests vorliegen (sehr wenige Integrase-Resistenztests durchgeführt, u.a. da diese erst seit Beginn 2013 in der GKV erstattungsfähig geworden sind), wird für INI ein sehr konservativer Ansatz angewandt: Jeder Patient, der in der Vortherapie jemals einen INI verabreicht bekommen hatte, wird als resistent gegenüber der Klasse der INI gewertet. INI gelten nach dieser Definition daher nur in den Fällen als Option, bei denen keine INI in der Vortherapie gegeben wurden („INI-naive Patienten“).

Dieser konservative Ansatz führt zu dem Ergebnis, dass der Einsatz eines INI bei 5,3% (AREVIR Datenbank) bzw. 17,1% (Berliner Datenbank) nicht als ausreichende Therapieoption anzusehen ist. Die Diskrepanz zwischen den beiden Datenbanken lässt sich durch regionale Unterschiede in der Versorgung erklären sowie – vermutlich zum geringeren Teil – durch Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven. Für die hier darzulegende Bestimmung der Patientenzahl wurde der Anteil der Patienten, für die INI keine Therapieoption bedeuten, auf 10% festgelegt, die sich als Schätzwert der gepoolten Datenbanken ergeben. Diese 10% stellen einen realistischen, jedoch konservativen Schätzwert dar. Dieser liegt etwas näher am Wert aus der AREVIR Datenbank, da diese die größere Datenbasis bildet und außerdem den erhöhten Repräsentativitätsnachweis beinhaltet (<sup>63</sup>Oette et al. 2007). Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass mindestens für 90% aller vorbehandelten Patienten ein INI eine wirksame Therapieoption darstellt, also auch Dolutegravir für diese Patienten eine wirksame Option für eine individualisierte Therapie ist.

Der Anteil der Patienten, die Resistenzen gegenüber der festen Kombination Abacavir/Lamivudin aufweisen, liegt nach der Gesamtschätzung der epidemiologischen Studie bei 15% (AREVIR: 12,5%; Berliner Datenbank: 19,2%), die eingeschränkt oder voll resistent sind. Dieser Ansatz ist konservativ, da der tatsächliche Anteil der bezüglich Abacavir/Lamivudin resistenten Patienten auch niedriger sein könnte. Dies gilt aufgrund der Tatsache, dass durch die Subtraktion der Patienten mit INI-Resistenzen bereits auch ein Teil der bezüglich Abacavir/Lamivudin resistenten Patienten abgezogen wird.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,*

*herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Beschreibung der Erkrankung / Charakterisierung der Zielpopulation / Therapeutischer Bedarf:**

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Des Weiteren finden weitere Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

### **Prävalenz / Inzidenz / Anzahl der Patienten:**

Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen für die Erkrankung generell sowie für die Größe der Zielpopulation und der Population mit Zusatznutzen wurden Daten des Robert-Koch-Instituts herangezogen. Die Daten des RKI basieren auf den kontinuierlichen Übermittlungen meldepflichtiger Erkrankungen und stellen eine solide Datenbasis für bevölkerungsbezogene epidemiologische Untersuchungen dar. Im jährlich erscheinenden Infektionsepidemiologischen Jahrbuch (<sup>50</sup>Robert Koch Institut (RKI) 2014) sowie den regelmäßig veröffentlichten Epidemiologischen Bulletins – insbesondere zum Welt-AIDS-Tag – sind Angaben zum zeitlichen Verlauf der HIV-Infektion sowie geschlechts- und altersspezifische Unterschiede berichtet.

Zusätzlich wurden bisherige Dossiers (<sup>68</sup>Janssen-Cilag GmbH 2012; <sup>69</sup>Gilead Sciences GmbH 2012; <sup>70</sup>Gilead Sciences GmbH 2013; <sup>71</sup>Gilead Sciences GmbH 2013; <sup>72</sup>ViiV Healthcare 2014) der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im HIV-Bereich auf zusätzliche Quellen überprüft. Dortige Angaben basierten ebenfalls auf Daten des RKI und wurden vom G-BA in dieser Weise akzeptiert (<sup>57</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012;

<sup>58</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; <sup>73</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; <sup>74</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014).

Für die Schätzung der Anteile der ART-Vorbehandelten mit bzw. ohne INI-Resistenzen sowie des Anteils der vorbehandelten Patienten mit Abacavir- und/oder Lamivudin-Resistenzen wurde zudem eine retrospektive epidemiologische Studie durchgeführt, die repräsentativ für Deutschland ist. Für die Beschreibung dieser Studie siehe Abschnitt 3.2.5.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt für Modul 3.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Maartens, G., Celum, C., Lewin, S. R. 2014, "HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention", *The Lancet*.
2. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J. C., Rey, F., Nugeyre, M. T., Chamaret, S., Gruest, J., Dautet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C. 1983, "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)", *Science*, vol. 220, no. 4599, pp. 868-871.
3. Gallo, R. C., Sarin, P. S., Gelmann, E. P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V. S., Mann, D., Sidhu, G. D., Stahl, R. E., Zolla-Pazner, S. 1983, "Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)", *Science*, vol. 220, no. 4599, pp. 865-867.
4. Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M., Ho, D. D. 1996, "HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time", *Science*, vol. 271, no. 5255, pp. 1582-1586.
5. Hoffmann, Christian (Hrsg.) 2012, *HIV 2012*, Medizin Fokus Verlag.
6. Weber, R., Ruppik, M., Rickenbach, M., Spoerri, A., Furrer, H., Battegay, M., Cavassini, M., Calmy, A., Bernasconi, E., Schmid, P. 2013, "Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study", *HIV medicine*, vol. 14, no. 4, pp. 195-207.

7. Lee, F. J., Amin, J., Carr, A. 2014, "Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 114 Studies with up to 144 Weeks' Follow-Up", *PloS one*, vol. 9, no. 5, p. e97482.
8. Swanson, C. E., Tindall, B., Cooper, D. A., Australian Zidovudine Study Group 1994, "Efficacy of zidovudine treatment in homosexual men with AIDS-related complex: factors influencing development of AIDS, survival and drug intolerance", *Aids*, vol. 8, no. 5, pp. 625-634.
9. Fischl, M. A., Richman, D. D., Causey, D. M., Grieco, M. H., Bryson, Y., Mildvan, D., Laskin, O. L., Groopman, J. E., Volberding, P. A., Schooley, R. T. 1989, "Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex", *Jama*, vol. 262, no. 17, pp. 2405-2410.
10. Lepri, A. C., Sabin, C. A., Phillips, A. N., Lee, C. A., Pezzotti, P., Rezza, G. 1998, "The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count", *Epidemiology and infection*, vol. 121, no. 02, pp. 369-376.
11. Rosenberg, P. S., Goedert, J. J. 1994, "Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution", *Aids*, vol. 8, no. 6, pp. 803-810.
12. Pezzotti, P., Phillips, A. N., Dorrucchi, M., Lepri, A. C., Galai, N., Vlahov, D., Rezza, G. 1996, "Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion", *Bmj*, vol. 313, no. 7057, pp. 583-586.
13. Cascade, C. 2000, "Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active anti-retroviral therapy. A collaborative analysis", *Lancet*, vol. 355, no. 9210, pp. 1131-1137.
14. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG), Deutsch Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG), 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-1/Deutsch\\_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20oder%20HIV\\_Infektion%2006\\_2014.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20oder%20HIV_Infektion%2006_2014.pdf) (eingesehen am 31-7-2014)
15. Sterling, T. R., Lyles, C. M., Vlahov, D., Astemborski, J., Margolick, J. B., Quinn, T. C. 1999, "Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters", *Journal of Infectious Diseases*, vol. 180, no. 3, pp. 666-672.
16. Napravnik, S., Poole, C., Thomas, J. C., Eron Jr, J. J. 2002, "Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies", *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, vol. 31, no. 1, pp. 11-19.

17. Donnelly, C. A., Bartley, L. M., Ghani, A. C., Le Fevre, A. M., Kwong, G. P., Cowling, B. J., Van Sighem, A. I., De Wolf, F., Rode, R. A., Anderson, R. M. 2005, "Gender difference in HIV-1 RNA viral loads", *HIV medicine*, vol. 6, no. 3, pp. 170-178.
18. Sterling, T. R., Vlahov, D., Astemborski, J., Hoover, D. R., Margolick, J. B., Quinn, T. C. 2001, "Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men", *New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 10, pp. 720-725.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_TrG.pdf) (eingesehen am 19-8-2013)
20. Kaufmann, G. R., Elzi, L., Weber, R., Furrer, H., Giulieri, S., Vernazza, P., Bernasconi, E., Hirschel, B., Battegay, M. 2011, "Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death", *Aids*, vol. 25, no. 4, pp. 441-451.
21. Hall, H. I., Holtgrave, D. R., Maulsby, C. 2012, "HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection", *Aids*, vol. 26, no. 7, pp. 893-896.
22. Wainberg, M. A. 2012, "The Need for Development of New HIV-1 Reverse Transcriptase and Integrase Inhibitors in the Aftermath of Antiviral Drug Resistance", *Scientifica*, vol. 2012.
23. ViiV Healthcare 2013, *Evaluation of Patient Satisfaction With HIV Therapy - A Multicentre European Study: Germany (Preliminary Report OXO 0018-0474)*. (eingesehen am 9-1-2014)
24. Götte, M. 2012, "The distinct contributions of fitness and genetic barrier to the development of antiviral drug resistance", *Current opinion in virology*, vol. 2, no. 5, pp. 644-650.
25. Tang, M. W., Shafer, R. W. 2012, "HIV-1 Antiretroviral Resistance", *Drugs*, vol. 72, no. 9, p. e1-e25.
26. Janssen-Cilag GmbH 15-1-2012, "Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Rilpivirin (EDURANT) Modul 4A"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-90/2012-01-15\\_Modul4A\\_Rilpivirin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-90/2012-01-15_Modul4A_Rilpivirin.pdf) (eingesehen am 6-2-2013)
27. Gilead Sciences GmbH 14-6-2013, "Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovisdisoproxil (Stribild) Modul 4A" (eingesehen am 16-9-2013)



28. GlaxoSmithKline Group 2013, *A Phase III, randomized, double blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 50mg once daily compared to raltegravir 400mg twice daily both administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naive adult subjects. 96 week results. (GSK1349572)*, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 26-6-2013)
29. GlaxoSmithKline Group 2013, *A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naive adult subjects. (GSK1349572)*, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 1-10-2013)
30. Lennox, J. L., DeJesus, E., Lazzarin, A., Pollard, R. B., Madruga, J. V. R., Berger, D. S., Zhao, J., Xu, X., Williams-Diaz, A., Rodgers, A. J. 2009, "Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial", *The Lancet*, vol. 374, no. 9692, pp. 796-806.
31. Lennox, J. L., DeJesus, E., Berger, D. S., Lazzarin, A., Pollard, R. B., Madruga, J. V. R., Zhao, J., Wan, H., Gilbert, C. L., Teppler, H. 2010, "Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses", *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 55, no. 1, pp. 39-48.
32. Sax, P. E., DeJesus, E., Mills, A., Zolopa, A., Cohen, C., Wohl, D., Gallant, J. E., Liu, H. C., Zhong, L., Yale, K. 2012, "Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks", *The Lancet*, vol. 379, no. 9835, pp. 2439-2448.
33. Dow, D., Bartlett, J. 2014, "Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV", *Infect Dis Ther* pp. 1-20.
34. Eron, J. J., Young, B., Cooper, D. A., Youle, M., DeJesus, E., Andrade-Villanueva, J., Workman, C., Zajdenverg, R., Fätkenheuer, G., Berger, D. S. 2010, "Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials", *The Lancet*, vol. 375, no. 9712, pp. 396-407.
35. Fachinformation Stribild 2014, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
36. Serrao, E., Odde, S., Ramkumar, K., Neamati, N. 2009, "Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of", *Retrovirology*, vol. 6, no. 1, p. 25.
37. European AIDS Clinical Society (EACS) 2014, "EACS Guidelines Version 7.02 June 2014"

[http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601\\_EACS%20EN7.02.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf) (eingesehen am 4-7-2014)

38. Frentz, D., Boucher, C. A., Van De Vijver, D. A. 2012, "Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world", *AIDS Rev*, vol. 14, no. 1, pp. 17-27.
39. Friis-Moller, N., Reiss, P., Sabin, C. A., Weber, R., Monforte, A. D., El-Sadr, W., De Wit, S., Kirk, O., Fontas, E., Law, M. G. 2007, "Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction", *New Engl J Med*, vol. 356, no. 17, pp. 1723-1735.
40. Nolan, D. 2003, "Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy", *Drugs*, vol. 63, no. 23, pp. 2555-2574.
41. Feeney, E. R., Mallon, P. W. 2011, "HIV and HAART-associated dyslipidemia", *The open cardiovascular medicine journal*, vol. 5, p. 49.
42. Malan, N., Su, J., Mancini, M., Yang, R., Wirtz, V., Absalon, J., McGrath, D., CASTLE Study Team 2010, "Gastrointestinal tolerability and quality of life in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: data from the CASTLE study", *AIDS care*, vol. 22, no. 6, pp. 677-686.
43. 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.
44. Kobayashi, M., Yoshinaga, T., Seki, T., Wakasa-Morimoto, C., Brown, K. W., Ferris, R., Foster, S. A., Hazen, R. J., Miki, S., Suyama-Kagitani, A. 2011, "In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 55, no. 2, pp. 813-821.
45. Messiaen, P., Wensing, A. M., Fun, A., Nijhuis, M., Brusselaers, N., Vandekerckhove, L. 2013, "Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis", *PloS one*, vol. 8, no. 1, p. e52562.
46. Robert Koch Institut (RKI) 26-11-2012, "Epidemiologisches Bulletin 2012/47 - Zum Welt-AIDS-Tag"  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47\\_12.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47_12.pdf?__blob=publicationFile) (eingesehen am 30-4-2013)
47. Robert Koch Institut (RKI) 30-11-2009, "Epidemiologisches Bulletin 2009/48 - Zum Welt-AIDS-Tag 2009"  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/48\\_09.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/48_09.pdf?__blob=publicationFile) (eingesehen am 26-9-2013)
48. Robert Koch Institut (RKI) 22-11-2010, "Epidemiologisches Bulletin 2010/46 - Zum Welt-AIDS-Tag 2010"

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/Ausgaben/46\\_10.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/Ausgaben/46_10.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 26-9-2013)

49. Robert Koch Institut (RKI) 21-11-2011, "Epidemiologisches Bulletin 2011/46 - Zum Welt-AIDS-Tag"

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46\\_11.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46_11.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 26-9-2013)

50. Robert Koch Institut (RKI) 1-3-2014, "Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013"

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2013.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 14-7-2014)

51. Robert Koch Institut (RKI) 1-3-2010, "Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2009"

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2009.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2009.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 17-12-2013)

52. Robert Koch Institut (RKI) 1-3-2011, "Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2010"

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2010.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2010.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 17-12-2013)

53. Robert Koch Institut (RKI) 1-3-2012, "Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2011"

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2011.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2011.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 17-12-2013)

54. Robert Koch Institut (RKI) 1-3-2013, "Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2012"

[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2012.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2012.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 17-12-2013)

55. Robert Koch Institut (RKI) 30-6-2014, "Epidemiologisches Bulletin 2014/26 - HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland"

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/26\\_14.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/26_14.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 30-6-2014)

56. Robert Koch Institut (RKI) 30-5-2011, "Epidemiologisches Bulletin 2011/21 - HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland"

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/21\\_11.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/21_11.pdf?_blob=publicationFile) (eingesehen am 17-12-2013)

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin"

[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Rilpivirin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf) (eingesehen am 5-7-2012)

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012, "Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil"  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf) (eingesehen am 6-6-2014)
59. zensus 2011 and Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2013, "Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht, Alter, Staatsangehörigkeit, Familienstand und Religionszugehörigkeit"  
[https://www.zensus2011.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/Aufsaeetze/2013\\_11\\_R\\_LP\\_Bevoelkerung\\_nach\\_Geschlecht\\_Alter\\_Staatsangehoerigkeit\\_Familienstand\\_und\\_Religionszugehoerigkeit.pdf;jsessionid=CDD04FC2825B40C173EAA8D638754092\\_2\\_cid353?blob=publicationFile&v=3](https://www.zensus2011.de/SharedDocs/Downloads/DE/Publikationen/Aufsaeetze/2013_11_R_LP_Bevoelkerung_nach_Geschlecht_Alter_Staatsangehoerigkeit_Familienstand_und_Religionszugehoerigkeit.pdf;jsessionid=CDD04FC2825B40C173EAA8D638754092_2_cid353?blob=publicationFile&v=3) (eingesehen am 17-12-2013)
60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012, "Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln"  
[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf) (eingesehen am 17-12-2013)
61. Orkin, C., Wang, J., Bergin, C., Molina, J. M., Lazzarin, A., Cavassini, M., Esser, S., Sirvent, J. L. G., Pearce, H. 2010, "An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B\* 5701 allele among HIV-positive patients in Europe", *Pharmacogenetics and genomics*, vol. 20, no. 5, pp. 307-314.
62. Esser, S., van lunzen, J., Baudewig, M., Thiele, B., Mösmang, M., Banik, N., Pearce, H., & Walli, R. 2008, *Phenotype Frequency of HLA-B\*5701 in HIV-Infected Patients in Germany (Poster bei 9. Kongress für Infektions- und Tropenerkrankungen (KIT), Innsbruck)*. (eingesehen am 22-2-2008)
63. Oette, M., Kaiser, R., Däumer, M., Fätkenheuer, G., Rockstroh, J. K., Knechten, H., Mitrenga, D., Beerenwinkel, N., Sagir, A., Pfister, H. 2007, "Epidemiologie der primären Medikamentenresistenz bei chronisch HIV-Infizierten in Nordrhein-Westfalen 2001-2005", *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 132, no. 18, pp. 977-982.
64. Oette, M., Reuter, S., Kaiser, R., Lengauer, T., Fätkenheuer, G., Knechten, H., Hower, M., Pfister, H., Häussinger, D., RESINA Study group 2012, "Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: The RESINA study 2001–2009", *Intervirology*, vol. 55, no. 2, pp. 154-159.
65. Wensing, A. M., Van De Vijver, D. A., Angarano, G., Asjo, B., Balotta, C., Boeri, E., Camacho, R., Chaix, M. L., Costagliola, D., De Luca, A. 2005, "Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management", *Journal of Infectious Diseases*, vol. 192, no. 6, pp. 958-966.

66. Kaiser, R., Obermeier, M., Schröder, C., Schlüter, E., Walli, R., & Banik, N. 2013, *Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten (Optionsraumstudie)*, ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
67. Kaiser, R., Obermeier, M., Schröder, C., Schlüter, E., Walli, R., & Banik, N. 2013, *Studienprotokoll Therapieoptionen bei Umstellung ART-vorbehandelter HIV-infizierter Patienten - Eine retrospektive anonymisierte epidemiologische Studie basierend auf zwei regionalen Patientendatenbanken (Optionsraumstudie)*, ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
68. Janssen-Cilag GmbH 15-1-2012,"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Rilpivirin (EDURANT) Modul 3A"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-89/2012-01-15\\_Modul3A\\_Rilpivirin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-89/2012-01-15_Modul3A_Rilpivirin.pdf) (eingesehen am 6-2-2013)
69. Gilead Sciences GmbH 5-1-2012,"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera) Modul 3A"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-85/2012-01-05\\_Modul3A\\_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviridisoproxil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-85/2012-01-05_Modul3A_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviridisoproxil.pdf) (eingesehen am 6-2-2013)
70. Gilead Sciences GmbH 14-6-2013,"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild) Modul 3A"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-335/2013-06-14\\_Modul3A\\_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-335/2013-06-14_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf) (eingesehen am 16-9-2013)
71. Gilead Sciences GmbH 14-6-2013,"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild) Modul 3B"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-336/2013-06-14\\_Modul3B\\_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-336/2013-06-14_Modul3B_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviridisoproxil.pdf) (eingesehen am 16-9-2013)
72. ViiV Healthcare 7-2-2014,"Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Dolutegravir (Tivicay) Modul 3A"  
[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-453/20140207\\_Modul3\\_Dolutegravir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-453/20140207_Modul3_Dolutegravir.pdf)  
(eingesehen am 13-8-2014)
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-12-2013,"Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil "  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05\\_AM-RL-XII\\_Elvi\\_Cobi\\_Emtr\\_Teno\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf) (eingesehen am 8-8-2014)
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 7-8-2014,"Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir"  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099.pdf) (eingesehen am 7-8-2014)

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-9 bis 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
<b>Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</b>				
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten (und Jugendliche ab 12 Jahren)</b>				
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Ritonavir + Atazanavir + Emtricitabin/	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1

Tenofoviridisoproxil				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Abacavir/Lamivudin +Ritonavir + Fosamprenavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir+ Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1



Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Abacavir/Lamivudin + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Ritonavir + Fosamprenavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Maraviroc+ Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir + Atazanavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil + Nevirapin	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
Maraviroc + Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Darunavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil + Maraviroc + Lamivudin/ Zidovudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365	1

Abacavir/Lamivudin + Efavirenz	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Fixdosiskombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq®) entspricht die Zielpopulation der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Wie unter 3.1.1 diskutiert, wird die Nutzenbewertung für Kinder und Jugendliche in Modul 4 jedoch nicht eigens dargestellt.

Die Behandlung von HIV infizierten Patienten findet kontinuierlich und lebenslänglich statt (<sup>1</sup>Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2014).

Die Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, Efavirenz, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, Abacavir/Lamivudin, Ritonavir, Darunavir, Atazanavir, Raltegravir, Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, Lopinavir/Ritonavir, Fosamprenavir, Maraviroc, Nevirapin, Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil und Lamivudin/Zidovudin wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (<sup>2</sup>Fachinformation Triumeq 2014; <sup>3</sup>Fachinformation Efavirenz 2013; <sup>4</sup>Fachinformation Emtriva 2014; <sup>5</sup>Fachinformation Truvada 2013; <sup>6</sup>Fachinformation Atripla 2014; <sup>7</sup>Fachinformation Kivexa 2013; <sup>8</sup>Fachinformation Norvir 2014; <sup>9</sup>Fachinformation Prezista 2013; <sup>10</sup>Fachinformation Reyataz 2014; <sup>11</sup>Fachinformation Insentress 2014; <sup>12</sup>Fachinformation Stribild 2014; <sup>13</sup>Fachinformation Kaletra 2014; <sup>14</sup>Fachinformation Telzir 2014; <sup>15</sup>Fachinformation Celsentri 2014; <sup>16</sup>Fachinformation Nevirapin-Hormosan 2013; <sup>17</sup>Fachinformation Eviplera 2013; <sup>18</sup>Fachinformation Combivir 2014).

Für die Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden komplette Regime gewählt, die einen Vergleich mit den Kosten der Fixdosiskombination von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin zulassen.

Bei nicht vorbehandelten Patienten sind die in Frage kommenden Substanzen durch die G-BA Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eindeutig definiert. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten, nämlich die „individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzen oder

aufgrund von Nebenwirkungen sowie unter Beachtung der Zulassung“ bedarf jedoch einer Operationalisierung (<sup>19</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013; <sup>20</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013). Daher wurden hier zunächst mithilfe von *TherapyWatch* Paneldaten die häufigsten Regime die in dieser Patientenpopulation verschrieben werden identifiziert (<sup>21</sup>therapywatch 2014).

*TherapyWatch* ist eine monatliche Erhebung des unabhängigen Marktforschungsinstituts *Research Partnership*, die in Deutschland die Patientenakten von ca. 30 von rund 700, für die HIV-Behandlung relevanten Ärzten, erfasst.

Anonymisiert werden Krankheitsparameter (CD4 Zellzahl, Viruslast, Ergebnis HLA-B Tropismus, Resistenzen), Behandlungshistorie (Dauer, Dosierung und Grund für den Therapiewechsel) sowie Angaben zur derzeitigen Behandlung erhoben. Dies lässt die Darstellung verschiedener Therapiesegmente zu. Für die vorliegende Auswertung wurden die daraus hervorgehenden Verordnungsanteile der häufigsten Regime von 587 vorbehandelten Patienten betrachtet, jedoch ohne solche Patienten bei denen vor allem Vereinfachung der Therapie Grund für die Therapieumstellung war, da dies nicht der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten entspricht. Um die Repräsentativität der vorliegenden Regime zu gewährleisten wurden daher alle Regime bis zu einem absoluten Verordnungsanteil von >1% in die Darstellung mit einbezogen. Im nächsten Schritt wurden dann die Jahrestherapiekosten der so identifizierten 26 Regime mit ihren jeweiligen relativen Verordnungsanteilen gewichtet, um die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten einer individuellen antiretroviralen Therapie für vorbehandelte Patienten zu berechnen (vgl. Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Efavirenz+ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
<b>Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</b>			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten (und Jugendliche ab 12 Jahren)</b>			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Ritonavir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab	Kontinuierlich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	12 Jahren		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Abacavir/Lamivudin +Ritonavir + Fosamprenavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Raltegravir+ Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Abacavir/Lamivudin + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Ritonavir + Fosamprenavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Maraviroc+ Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil + Nevirapin	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
Maraviroc + Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Darunavir +	Vorbehandelte	Kontinuierlich	365

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	erwachsene Patienten		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil + Maraviroc + Lamivudine/Zidovudine	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Kontinuierlich	365
Abacavir/Lamivudin + Efavirenz	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	50mg/600 mg/300 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 50mg/600 mg/300 mg = 0,05g DDD/0,6g DDD/0,3g DDD)	0,05g DDD/0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 18,25g/219g/109,5g pro Jahr
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Efavirenz: 600 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 0,6g DDD)  Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 200 mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)	Efavirenz: 0,6g DDD * 365 Tage = 219g pro Tag  Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	600mg/200 mg/245mg (einmal täglich 1 Tablette à	0,6g DDD/0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 219g/73g/89,425g pro Jahr

			600mg/200 mg/245mg = 0,6g DDD/0,2g DDD/0,245g DDD)	
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Efavirenz: 600mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 0,6g DDD)  Abacavir/Lamivudin: 600mg/300 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300 mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)	Efavirenz: 0,6g DDD * 365 Tage = 219g pro Tag  Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr
<b>Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</b>				
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	365	50mg/600 mg/300 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 50mg/600 mg/300 mg = 0,05g DDD/0,6g DDD/0,3g DDD)	0,05g DDD/0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 18,25g/219g/109,5g pro Jahr
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	365	Efavirenz: 600mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 0,6g DDD)  Abacavir/Lamivudin: 600mg/300 mg	Efavirenz: 0,6g DDD * 365 Tage = 219g pro Tag  Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr



			(einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300 mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)	
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten (und Jugendliche ab 12 Jahren)</b>				
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	50mg/600mg/300mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 50mg/600 mg/300 mg = 0,05g DDD/0,6g DDD/0,3g DDD)	0,05g DDD/0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 18,25g/219g/109,5g pro Jahr
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Ritonavir: zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD  Darunavir: zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD  Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: einmal täglich eine Filmtablette à 200 mg/245 mg	Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr  Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage = 438g pro Jahr  Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr 0,245g DDD * 365 Tage = 89,425g pro Jahr
Ritonavir + Atazanavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Ritonavir: 100mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,1g DDD)	Ritonavir: 0,1g DDD * 365 Tage = 36,5g pro Jahr  Atazanavir: 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5g pro Jahr

			<p>Atazanavir: 300mg (einmal täglich 1 Hartkapsel à 300mg = 0,3g DDD)</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridis oproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmdröge à 200 mg/245mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)</p>	<p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr</p>
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	<p>600mg/200 mg/245mg (einmal täglich 1 Tablette à 600 mg/200mg/2 45mg = 0,6g DDD/0,2g DDD/0,245g DDD)</p>	<p>0,6g DDD/0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 219g/73g/89,425g pro Jahr</p>
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	<p>Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmdröge à 400mg = 0,8g DDD)</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridis oproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmdröge à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)</p>	<p>Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr</p>

Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	<p>Abacavir/Lamivudin: 600mg/300 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300 mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)</p> <p>Ritonavir: 100mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,1g DDD)</p> <p>Atazanavir 300mg (einmal täglich 1 Hartkapsel à 300 mg = 0,3g DDD)</p>	<p>Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr</p> <p>Ritonavir: 0,1g DDD * 365 Tage = 36,5g pro Jahr</p> <p>Atazanavir: 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5g pro Jahr</p>
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	<p>Lopinavir/Ritonavir: 800mg (zweimal täglich 2 Tabletten zu je 200mg/50mg = 0,8g DDD)</p> <p>Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir: 0,8g DDD * 365 Tage = 282g pro Jahr</p> <p>Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr</p>

Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)  Abacavir/La mivudin: 600 mg/300mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300 mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)  Ritonavir: 200mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)  Darunavir: 600 mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)	Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr  Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr  Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr  Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage= 438g pro Jahr
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	150mg/ 150mg/ 200mg/ 245mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 150mg/150 mg/200mg/2 45mg = 0,15g/0,15g/ 0,2g/0,245g DDD)	0,15g/0,15g/0,2g/0,245g DDD * 365 Tage = 54,75g/54,75g/73g/89,425g pro Jahr
Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und	365	Raltegravir: 800mg	Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g

	Jugendliche ab 12 Jahren		(zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD  Lopinavir/Ritonavir: 800mg (zweimal täglich 2 Tabletten zu je 200mg/50mg = 0,8g DDD)	pro Jahr  Lopinavir/Ritonavir: 0,8g DDD * 365 Tage = 282g pro Jahr
Abacavir/Lamivudin +Ritonavir + Fosamprenavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	Abacavir/Lamivudin: 600mg/300mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)  Ritonavir: 600mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)  Fosamprenavir: 1400mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 700mg = 1,4g DDD)	Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr  Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr  Fosamprenavir 1,4g DDD * 365 Tage = 511g pro Jahr
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Efavirenz: 600mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg =	Efavirenz: 0,6g DDD * 365 Tage = 219g pro Tag  Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil:

			0,6g DDD) Emtricitabin/ Tenofoviridis oproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)	0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)  Abacavir/La mivudin: 600mg/300 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300 mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)	Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr  Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr
Raltegravir+ Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofov irdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)  Ritonavir: 200mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)  Darunavir:	Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr  Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr  Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage= 438g pro Jahr  Emtricitabin/Tenofovirdisoproxi l: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr

			<p>600mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridis oproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)</p>	
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	<p>Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)</p> <p>Ritonavir: 200mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)</p> <p>Darunavir: 600mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)</p> <p>Tenofoviridis oproxil: 245mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 245mg = 0,245g</p>	<p>Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr</p> <p>Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr</p> <p>Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage= 438g pro Jahr</p> <p>Tenofoviridisoproxil: 0,245g DDD * 365 Tage = 89,425 pro Jahr</p>

			DDD)	
Abacavir/Lamivudin + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	Abacavir/Lamivudin: 600mg/300 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300 mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)  Atazanavir: 300mg (einmal täglich 1 Hartkapsel à 300mg = 0,3g DDD)	Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr  Atazanavir: 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5g pro Jahr
Ritonavir + Fosamprenavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Ritonavir: 200mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)  Fosamprenavir: 1400mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 700mg = 1,4g DDD)  Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)	Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr  Fosamprenavir: 1,4g DDD * 365 Tage = 511g pro Jahr  Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr



Maraviroc+ Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	<p>Maraviroc: 600mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 300mg = 0,3g DDD)</p> <p>Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)</p> <p>Ritonavir: 200mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)</p> <p>Darunavir: 600 mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)</p>	<p>Maraviroc: 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5g pro Jahr</p> <p>Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr</p> <p>Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr</p> <p>Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage= 438g pro Jahr</p>
Raltegravir + Atazanavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	<p>Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)</p> <p>Atazanavir: 300mg (einmal täglich 1 Hartkapsel à 300mg = 0,3g DDD)</p> <p>Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil: 200mg/245</p>	<p>Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr</p> <p>Atazanavir: 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5g pro Jahr</p> <p>Emtricitabin/Tenofoviridisoproxi l: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr</p>

			mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)	
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil + Nevirapin	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)  Nevirapin: 400mg (einmal täglich 1 Retardtablett e à 400mg = 0,4g DDD)	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr  Nevirapin: 0,4g DDD* 365 Tage = 146g pro Jahr
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	200mg/ 25mg/ 245mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/25m g/245mg = 0,2g/0,025g/ 0,245g DDD)	0,2g/0,025g/0,245g DDD) * 365 Tage = 73g/9,125g/89,425g pro Jahr
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)  Abacavir/ Lamivudin: 600mg/300	Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr  Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr  Ritonavir: 0,1g DDD * 365 Tage = 36,5g

			<p>mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)</p> <p>Ritonavir: 100mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,1g DDD)</p> <p>Atazanavir: 300mg (einmal täglich 1 Hartkapsel à 300mg = 0,3g DDD)</p>	<p>pro Jahr</p> <p>Atazanavir: 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5g pro Jahr</p>
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	<p>Raltegravir: 800mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 400mg = 0,8g DDD)</p> <p>Ritonavir: 200mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)</p> <p>Darunavir: 600mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)</p>	<p>Raltegravir: 0,8g DDD * 365 Tage = 292g pro Jahr</p> <p>Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr</p> <p>Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage = 438g pro Jahr</p>
Maraviroc + Ritonavir +	Vorbehandelte erwachsene	365	Maraviroc: 600mg	Maraviroc: 0,3g DDD * 365 Tage = 109,5g

Darunavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Patienten		<p>(zweimal täglich 1 Filmtablette à 300mg = 0,3g DDD)</p> <p>Ritonavir: 200mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 100mg = 0,2g DDD)</p> <p>Darunavir: 600 mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245 mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)</p>	<p>pro Jahr</p> <p>Ritonavir: 0,2g DDD * 365 Tage = 73g pro Jahr</p> <p>Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage= 438g pro Jahr</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr</p>
Darunavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	<p>Darunavir: 600 mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 1,2g DDD)</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 200mg/245 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 200mg/245</p>	<p>Darunavir: 1,2g DDD * 365 Tage= 438g pro Jahr</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 73g/89,425g pro Jahr</p>

			mg = 0,2g DDD/0,245g DDD)	
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil + Maraviroc + Lamivudin/ Zidovudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten	365	Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 600mg/200 mg/245mg  (einmal täglich 1 Tablette à 600mg/200 mg/245mg = 0,6g DDD/0,2g DDD/0,245g DDD)  Maraviroc: 600mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 300mg = 0,3g DDD)  Lamivudin/ Zidovudin: 300mg/600 mg (zweimal täglich 1 Filmtablette à 150 mg/300 mg = 0,3gDDD/0, 6g DDD)	Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 0,6g DDD/0,2g DDD/0,245g DDD * 365 Tage = 219g/73g/89,425g pro Jahr  Maraviroc: 0,3g DDD * 365 Tage =109,5g pro Jahr  Lamivudin/Zidovudin: 0,3gDDD/0,6g DDD * 365 Tage =109,5g/219g pro Jahr
Abacavir/Lamivudin + Efavirenz	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	365	Abacavir/ Lamivudin: 600mg/300 mg (einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg/300 mg = 0,6g DDD/0,3g DDD)  Efavirenz: 600 mg	Abacavir/Lamivudin: 0,6g DDD/0,3g DDD * 365 Tage = 219g/109,5g pro Jahr  Efavirenz: 0,6g DDD * 365 Tage = 219g pro Tag

			(einmal täglich 1 Filmtablette à 600mg = 0,6g DDD)	
--	--	--	--	--

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Da für Triumeq® noch keine amtliche DDD festgelegt wurde, wurden die Angaben zur Dosierung gemäß der Fachinformation dargestellt: Einmal täglich eine Filmtablette à 50mg/600mg/300mg Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren (<sup>2</sup>Fachinformation Triumeq 2014). Dies entspricht dem Vorgehen der Definition der DDD als angenommene tägliche, mittlere Dosis in der Erhaltungstherapie bei Erwachsenen in der Hauptindikation (<sup>22</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014).

Die DDD-Angaben für Efavirenz, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Abacavir/Lamivudin, Ritonavir, Darunavir, Atazanavir, Raltegravir, Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, Lopinavir/Ritonavir, Fosamprenavir, Maraviroc, Nevirapin, Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil und Lamivudin/Zidovudin wurden der *Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014* entnommen (<sup>22</sup>Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014) und zusätzlich mit den Angaben der jeweiligen Fachinformation abgeglichen. Bei Ritonavir weicht die offizielle DDD-Angabe (1,2g DDD) ab von der Gabe zur Verbesserung der Pharmakokinetik mit Proteaseinhibitoren. Die Dosierung von Ritonavir wurde entsprechend der Fachinformationen von Ritonavir, Atazanavir, Fosamprenavir und Darunavir (<sup>8</sup>Fachinformation Norvir 2014; <sup>10</sup>Fachinformation Reyataz 2014; <sup>14</sup>Fachinformation Telzir 2014; <sup>9</sup>Fachinformation Prezista 2013) in Tabelle 3-14 dargestellt.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der*

*Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>		
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	90 St. TRIUMEQ 50mg/600mg/300mg Filmtabletten 4.837,55 €	4.562,75 €
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Efavirenz: 3x30x1 SUSTIVA 600 mg Filmtabletten 1264,45 €  Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €	Efavirenz: 1.104,02 € Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 2.263,15 €
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	3x30 St ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3755,01 €	3.488,49 €
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Efavirenz: 3x30x1 SUSTIVA 600 mg Filmtabletten 1264,45 €  Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 2302,10 €	Efavirenz: 1.104,02 € Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 €
<b>Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</b>		



Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	90 St. TRIUMEQ 50mg/600mg/300mg Filmtabletten 4.837,55 €	4.562,75 €
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Efavirenz: 3x30x1 SUSTIVA 600 mg Filmtabletten 1264,45 €  Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 2302,10 €	Efavirenz: 1.104,02 € Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 €
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten (und Jugendliche ab 12 Jahren)</b>		
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	90 St. TRIUMEQ 50mg/600mg/300mg Filmtabletten 4.837,55 €	4.562,75 €
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €  Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmtabletten 930,88 €  Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €	Ritonavir: 159,34 € Darunavir: 878,15 € Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 2.263,15 €
Ritonavir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €	Ritonavir: 159,34 € Atazanavir: 2.368,69 € Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 2.263,15 €

	<p>Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2510,60 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €</p>	
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	<p>3X30 St ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3755,01 €</p>	3.488,49 €
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	<p>Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 883,36 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €</p>	<p>Raltegravir: 833,26 € Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 2.263,15 €</p>
Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	<p>Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 2302,10 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €</p> <p>Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2510,60 €</p>	<p>Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 € Ritonavir: 159,34 € Atazanavir: 2.368,69 €</p>

Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Lopinavir/Ritonavir: 360 St. KALETRA 200 mg/50 mg Filmdabletten 3 Mon.Pckg. 2530,64 €  Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmdabletten 2454,85 €	Lopinavir/Ritonavir: 2.327,05 € Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 2.263,15 €
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Darunavir	Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmdabletten 883,36 €  Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmdabletten 2302,10 €  Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmdabletten 169,94 €  Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmdabletten 930,88 €	Raltegravir: 833,26 € Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 € Ritonavir: 159,34 € Darunavir: 878,15 €
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3X30 St STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmdabletten 5228,17 €	4.931,06 €
Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir	Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmdabletten 883,36 €	Raltegravir: 833,26 € Lopinavir/Ritonavir: 2.327,05 €

	<p>Lopinavir/Ritonavir: 360 St. KALETRA 200 mg/50 mg Filmdabletten 3 Mon.Pckg. 2530,64 €</p>	
Abacavir/Lamivudin +Ritonavir + Fosamprenavir	<p>Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmdabletten 2302,10 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmdabletten 169,94 €</p> <p>Fosamprenavir: 60 St. TELZIR 700 mg Filmdabletten 709,26 €</p>	<p>Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 € Ritonavir: 159,34 € Fosamprenavir: 622,11 €</p>
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	<p>Efavirenz: 3x30x1 SUSTIVA 600 mg Filmdabletten 1264,45 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmdabletten 2454,85 €</p>	<p>Efavirenz: 1.104,02 € Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 2.263,15 €</p>
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	<p>Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmdabletten 883,36 €</p> <p>Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmdabletten 2302,10 €</p>	<p>Raltegravir: 833,26 € Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 €</p>

<p>Raltegravir+ Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil</p>	<p>Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 883,36 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €</p> <p>Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmtabletten 930,88 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €</p>	<p>Raltegravir: 833,26 € Ritonavir: 159,34 € Darunavir: 878,15 € Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 2.263,15 €</p>
<p>Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Tenofovirdisoproxil</p>	<p>Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 883,36 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €</p> <p>Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmtabletten 930,88 €</p> <p>Tenofovirdisoproxil: 3X30 St VIREAD 245 mg Filmtabletten</p>	<p>Raltegravir: 833,26 € Ritonavir: 159,34 € Darunavir: 878,15 € Tenofovirdisoproxil: 1.442,88 €</p>

	1564,02 €	
Abacavir/Lamivudin + Atazanavir	<p>Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmdabletten 2302,10 €</p> <p>Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2510,60 €</p>	<p>Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 € Atazanavir: 2.368,69 €</p>
Ritonavir + Fosamprenavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	<p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmdabletten 169,94 €</p> <p>Fosamprenavir: 60 St. TELZIR 700 mg Filmdabletten 709,26 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmdabletten 2454,85 €</p>	<p>Ritonavir: 159,34 € Fosamprenavir: 622,11 € Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil: 2.263,15 €</p>
Maraviroc + Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	<p>Maraviroc: 60St. CESENTRI 300 mg Filmdabletten 1073,00 €</p> <p>Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmdabletten 883,36 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmdabletten 169,94 €</p>	<p>Maraviroc: 1.012,40 € Raltegravir: 833,26 € Ritonavir: 159,34 € Darunavir: 878,15 €</p>

	Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmtabletten 930,88 €	
Raltegravir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 883,36 €  Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2510,60 €  Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €	Raltegravir: 833,26 € Atazanavir: 2.368,69 € Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 2.263,15 €
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil + Nevirapin	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €  Nevirapin: 90St. VIRAMUNE 400 mg Retardtabletten 1307,37 €	Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 2.263,15 € Nevirapin: 1.244,05 €
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	3X30 St EVIPLERA 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten 3725,49 €	3.514,20 €
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Raltegravir 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 883,36 €  Abacavir/Lamivudin:	Raltegravir: 833,26 € Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 € Ritonavir: 159,34 € Atazanavir: 2.368,69 €

	<p>3X30 St KIVEXA 600mg/300 mg Filmtabletten 2302,10 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €</p> <p>Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2510,60 €</p>	
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	<p>Raltegravir: 60 St. ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 883,36 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €</p> <p>Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmtabletten 930,88 €</p>	<p>Raltegravir: 833,26 € Ritonavir: 159,34 € Darunavir: 878,15 €</p>
Maraviroc + Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	<p>Maraviroc: 60St. CELENTRI 300 mg Filmtabletten 1073,00 €</p> <p>Ritonavir: 90 St. NORVIR 100 mg Filmtabletten 169,94 €</p> <p>Darunavir: 60 St.</p>	<p>Maraviroc: 1.012,40 € Ritonavir: 159,34 € Darunavir: 878,15 € Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 2.263,15 €</p>



	<p>PREZISTA 600 mg Filmtabletten 930,88 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €</p>	
Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	<p>Darunavir: 60 St. PREZISTA 600 mg Filmtabletten 930,88 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3X30 St TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 2454,85 €</p>	<p>Darunavir: 878,15 €</p> <p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 2.263,15 €</p>
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil + Maraviroc + Lamivudin/Zidovudin	<p>Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3x30 St ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3755,01 €</p> <p>Maraviroc: 60St. CESENTRI 300 mg Filmtabletten 1073,00 €</p> <p>Lamivudin/Zidovudin: 60St. COMBIVIR 150 mg/300 mg Filmtabletten 668,15 €</p>	<p>Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil: 3.488,49 €</p> <p>Maraviroc: 1.012,40 €</p> <p>Lamivudin/Zidovudin: 583,19 €</p>
Abacavir/Lamivudin + Efavirenz	<p>Abacavir/Lamivudin: 3X30 St KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 2302,10 €</p> <p>Efavirenz:</p>	<p>Abacavir/Lamivudin: 2.075,69 €</p> <p>Efavirenz: 1.104,02 €</p>

	3x30x1 SUSTIVA 600 mg Filmtabletten 1264,45 €	
--	--	--

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde jeweils die größte und wirtschaftlichste Packung gewählt, Importarzneien wurden nicht berücksichtigt. Beispielhaft wird hier die Berechnung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten für Atazanavir (Reyataz®) dargestellt. Diese Berechnung erfolgte analog zu den übrigen Substanzen (<sup>23</sup>Lauer Fischer GmbH 2014). Für Triumeq® wurden die Preise aller Packungen angegeben, so wie sie am 08.09.2014 an die Lauer-Taxe gemeldet wurden.

### **REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2.510,60 €, 90 St.**

Die Kosten für REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2.510,60 €, 90 St. setzen sich gemäß Angaben der Lauer Taxe (Stand 02. Juni 2014) wie folgt zusammen:

Der Apothekenabgabepreis beträgt **2.510,60 €** hiervon werden

- 140,11 € Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V ohne Rabatte nach §130a Abs. 8 SGB V und
- 1,80 € gemäß § 130 SGB V abgezogen.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV von 2.510,60 € - 140,11 € - 1,80 € = **2.368,69 €**

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels*

*und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
<b>Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</b>				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten (und Jugendliche ab 12 Jahren)</b>				
Triumeq (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Ritonavir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		

Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Abacavir/Lamivudin +Ritonavir + Fosamprenavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Raltegravir+ Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Abacavir/Lamivudin + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Ritonavir + Fosamprenavir +	Vorbehandelte	keine		

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	erwachsene Patienten			
Maraviroc+ Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil + Nevirapin	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Raltegravir+Abacavir/Lamivudin+Ritonavir+Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Raltegravir+Ritonavir+Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Maraviroc + Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil + Maraviroc + Lamivudine/Zidovudine	Vorbehandelte erwachsene Patienten	keine		
Abacavir/Lamivudin + Efavirenz	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Da bei der Anwendung von Triumeq® sowie der oben genannten Regime zur Operationalisierung der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, und dieses auch in den bisherigen Beschlüssen des G-BA zu Edurant®, Eviplera®, Eviplera® (nAWG) und Stribild® so dargestellt wurde (<sup>24</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012; <sup>25</sup>Gemeinsamer

Bundesausschuss (G-BA) 2012; <sup>26</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014; <sup>27</sup>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013), sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen (<sup>2</sup>Fachinformation Triumeq 2014; <sup>3</sup>Fachinformation Efavirenz 2013; <sup>4</sup>Fachinformation Emtriva 2014; <sup>5</sup>Fachinformation Truvada 2013; <sup>6</sup>Fachinformation Atripla 2014; <sup>7</sup>Fachinformation Kivexa 2013; <sup>8</sup>Fachinformation Norvir 2014; <sup>9</sup>Fachinformation Prezista 2013; <sup>10</sup>Fachinformation Reyataz 2014; <sup>11</sup>Fachinformation Insentress 2014; <sup>12</sup>Fachinformation Stribild 2014; <sup>13</sup>Fachinformation Kaletra 2014; <sup>14</sup>Fachinformation Telzir 2014; <sup>15</sup>Fachinformation Celsentri 2014; <sup>16</sup>Fachinformation Nevirapin-Hormosan 2013; <sup>17</sup>Fachinformation Eviplera 2013; <sup>18</sup>Fachinformation Combivir 2014).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
keine	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
<b>Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</b>				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten (und Jugendliche ab 12 Jahren)</b>				
Triumeq (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Ritonavir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		



viridisoproxil				
Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofo viridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	keine		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Abacavir/Lamivudin +Ritonavir + Fosamprenavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofo viridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Raltegravir+ Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofo viridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Abacavir/Lamivudin + Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Ritonavir + Fosamprenavir + Emtricitabin/Tenofo viridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Maraviroc+	Vorbehandelte	Keine		

Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	erwachsene Patienten			
Raltegravir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil + Nevirapin	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Raltegravir+Abacavir/Lamivudin+Ritonavir+Atazanavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Raltegravir+Ritonavir+Darunavir	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		
Maraviroc + Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil + Maraviroc + Lamivudine/Zidovudine	Vorbehandelte erwachsene Patienten	Keine		
Abacavir/Lamivudin + Efavirenz	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	Keine		

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für

jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten</b>			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	18.504,49 €	46.316.738,47 €
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 34,35%	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	13.655,74 €	11.740.195,91 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 62,17%	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	14.147,77 €	22.016.944,21 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin Verordnungsanteil: 3,48%	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	12.895,49 €	1.122.692,57 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
<b>Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren<sup>1</sup></b>			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	18.504,49 €	Keine Abschätzung der Patientenzahl und somit der JTK GKV insgesamt möglich, siehe Erläuterungen unter 3.2.5
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	12.895,49 €	
<b>Vorbehandelte erwachsene Patienten (und Jugendliche ab 12 Jahren)<sup>2</sup></b>			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	18.504,49 €	579.301.563,94 €
Ritonavir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 10,45%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	19.430,89 €	63.554.090,99 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 10,45%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	21.154,91 €	69.192.974,44 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 8,06%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	19.316,33 €	48.738.387,25 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 6,57%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	14.147,77 €	29.086.632,62 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 5,97%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	19.998,19 €	37.376.915,59 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Darunavir Verordnungsanteil: 5,97%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	30.532,66 €	57.065.997,25 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Atazanavir Verordnungsanteil: 5,37%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	18.670,64 €	31.406.134,34 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Verordnungsanteil: 4,18%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	18.575,70 €	24.302.782,38 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir + Lopinavir/Ritonavir Verordnungsanteil: 3,88%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	19.535,37 €	23.732.733,77 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Verordnungsanteil: 3,28%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	31.292,91 €	32.167.803,72 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Abacavir/Lamivudin + Ritonavir + Fosamprenavir Verordnungsanteil: 2,99%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	17.279,51 €	16.147.831,05 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir+Abacavir/Lamivudin+ Ritonavir+Atazanavir Verordnungsanteil: 2,69%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	28.808,64 €	24.229.700,16 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Maraviroc+ Raltegravir + Ritonavir + Darunavir Verordnungsanteil: 2,69%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	34.432,11 €	28.959.357,38 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Ritonavir + Fosamprenavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Verordnungsanteil: 2,69%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	18.039,76 €	15.172.461,31 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir+Ritonavir+Darunavir Verordnungsanteil: 2,39%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	22.114,58 €	16.532.992,04 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir + Atazanavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Verordnungsanteil: 2,39%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	28.922,68 €	21.622.768,24 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Maraviroc + Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Verordnungsanteil: 2,39%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	33.472,44 €	25.024.195,98 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin Verordnungsanteil: 2,09%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	19.316,33 €	12.635.878,18 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Verordnungsanteil: 2,09%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	19.862,49 €	12.993.151,59 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil + Maraviroc + Lamivudine/Zidovudine Verordnungsanteil: 2,09%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	33.560,78 €	21.953.959,55 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)

Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 2,09%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	14.252,03 €	9.323.039,88 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir + Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 2,09%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	27.966,26 €	18.294.275,07 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil + Nevirapin Verordnungsanteil: 1,79%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	14.223,64 €	7.975.258,64 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Abacavir/Lamivudin + Atazanavir Verordnungsanteil: 1,79%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	18.024,43 €	10.106.378,61 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Verordnungsanteil: 1,79%	Vorbehandelte erwachsene Patienten	13.655,74 €	7.656.834,56 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)
Abacavir/Lamivudin + Efavirenz Verordnungsanteil: 1,79%	Vorbehandelte erwachsene Patienten und Jugendliche ab 12 Jahren	12.895,49 €	7.230.558,98 € (gewichtet nach Verordnungsanteil)

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

<sup>1</sup> Ergänzend werden hier sowie in Tabelle 3-20 die Kosten für Jugendliche ab 12 Jahren dargestellt, dem pU sind jedoch keine randomisierten klinischen Studien bekannt und auch durch die bibliographische Literaturrecherche (s. Abschnitt 4.3.1.1.2) wurden keine RCT gefunden, die in dieser Subpopulation durchgeführt wurden. Für diese Patientenpopulation, die in Deutschland ohnehin nur in äußerst geringer Zahl betroffen ist, liegen keine randomisierten, kontrollierten Studiendaten vor. Aus diesem Grund werden die Daten bei Kindern und Jugendlichen im vorliegenden Dossier nicht weiter dargestellt.

<sup>2</sup> Verordnungsanteile und Jahrestherapiekosten GKV gesamt beziehen sich nur auf erwachsene Patienten; keine Abschätzung der Patientenzahl und somit der JTK GKV insgesamt möglich, siehe Erläuterungen unter 3.2.5. Die nach Verordnungsanteilen gewichteten JTK GKV pro Patient werden in Tabelle 3-20 dargestellt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro wurden mit den unter 3.2.5 Tabelle 3-20 abgebildeten Patientenzahlen pro Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen multipliziert um die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro zu erhalten. Das Vorgehen zur Berechnung der gewichteten Jahrestherapiekosten für die Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten wird unter 3.3.1 erläutert. Die so identifizierten Verordnungsanteile der 26 häufigsten Regime werden in Tabelle 3-20 dargestellt. Für nicht vorbehandelte Patienten wurde analog vorgegangen und die Substanzen, die als zVT bestimmt wurden, entsprechend ihrer Versorgungsanteile gewichtet, da verschiedene Kombinationen in Frage kommen. Die Bedeutung von Efavirenz als zVT nimmt, ist in der Praxis zurückgegangen. Nur ca. 16% der im letzten Jahr neu eingestellten Patienten erhielten ein Efavirenz basiertes Regime mit 2 NRTI und davon sind rund 10% auf Atripla zurückzuführen, das vor allem durch die Gabe als Single-Tablet-Regime profitiert. (<sup>21</sup>therapywatch 2014).

Im Ergebnis führt dies zu Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels von **18.504,49€** pro Patient bzw. **46.316.738,47 €** für die GKV insgesamt im Vergleich zu den gewichteten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für **nicht vorbehandelte erwachsene Patienten** von **13.935,21 €** pro Patient bzw. **34.879.832,70 €** für die GKV insgesamt (vgl. Tabelle 3-20).

Für vorbehandelte erwachsene Patienten führt dies zu Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels von **18.504,49€** pro Patient bzw. **579.301.563,94 €** für die GKV insgesamt im Vergleich zu den gewichteten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für **vorbehandelte erwachsene Patienten** von **21.480,97 €** pro Patient bzw. **672.483.093,56 €** für die GKV insgesamt (vgl. Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittel sowie die nach Verordnungsanteilen gewichteten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (pro Patient und GKV insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	18.504,49 €	46.316.738,47 €
Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir + Emtricitabin oder Abacavir + Lamivudin) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten	13.935,21 €	34.879.832,70 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	18.504,49 €	Keine Abschätzung der Patientenzahl und somit der JTK GKV insgesamt möglich, siehe Erläuterungen unter 3.2.5
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin <sup>1</sup> (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	12.895,49 €	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte erwachsene Patienten	18.504,49 €	579.301.563,94 €
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	Vorbehandelte erwachsene Patienten	21.480,97 €	Keine Abschätzung der Patientenzahl und somit der JTK GKV insgesamt möglich, siehe Erläuterungen unter 3.2.5
	Nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	21.962,97 € <sup>2</sup>	

oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.  (zweckmäßige Vergleichstherapie)			
<sup>1</sup> Nicht nach Verordnungsanteilen gewichtet, da vom G-BA nur eine zVT definiert wurde. <sup>2</sup> Gewichtet mit den oben stehenden Verordnungsanteilen, jedoch ohne die Tenofovirdisoproxil- und Maraviroc-Kombinationen			

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels, der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der hier dargestellten vergleichbaren Therapien pro Patient und für die GKV insgesamt wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der Fachinformation von Triumeq<sup>®</sup> sind in Abschnitt 4.3 abgesehen von möglichen Unverträglichkeiten gegen einen Bestandteil des Präparates selbst und einer gleichzeitigen Gabe von Dofetilid, das in Deutschland nicht auf dem Markt ist, keine Kontraindikationen aufgeführt (<sup>2</sup>Fachinformation Triumeq 2014). Die Zielpopulation wird also nicht weiter durch Kontraindikationen eingeschränkt. Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunktes in SINGLE und auch der SAILING Studien zeigen, dass unter DTG + ABC/3TC bzw. unter DTG + individuelle Hintergrundtherapie mehr Patienten als im Vergleichsarm das primäre Therapieziel, das Virologische Ansprechen auf die Therapie, erreichen (<sup>28</sup>ViiV 2013; <sup>29</sup>ViiV 2013). Unter anderem wird dies dadurch erreicht, dass weniger Patienten die Therapie abbrechen – siehe Modul 4. Konzentriert man sich nun auf die Patienten, die die Therapie aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben, d.h. nicht unter die Nachweise der Viruslast gebracht werden konnten, reduziert sich die Zahl noch einmal – in SINGLE und SAILING betrug sie 5% bzw. 15% für den DTG+ABC/3TC bzw. DTG + individuelle ART Arm. Durch die hohe Resistenzbarriere von Dolutegravir sind bei nicht vorbehandelten Patienten bisher keine Resistenzen aufgetreten, was dafür spricht, dass dem Patienten selbst



bei nachweisbarer Virusreplikation noch sämtliche Folgeoptionen offen sind und nicht auf komplexe, kostenintensive Therapieregime zurückgegriffen werden muss.

Es ist davon auszugehen, dass die Abbruchrate aufgrund virologischen Versagens außerhalb der Studiensituation bei maximal 5% liegen wird, unterstützt durch die gute Verträglichkeit und einfache Einnahme von Triumeq, die sich positiv auf die Adhärenz auswirken. Zuletzt ist ausschlaggebend, dass in der Praxis ein positiver Selektions-Bias vorliegt, indem der Arzt das geeignete Therapie-Regime zusammen mit dem Patienten auswählt, wodurch die Therapietreue ebenfalls steigt.

Die genannten Faktoren berücksichtigend, ergeben sich für Triumeq® folgende potenzielle Versorgungsanteile, absolut und relativ zur Zahl der Patienten in der Zielpopulation (vgl. Abschnitt 3.2.4) betrachtet. 12 Monate nach Markteinführung wird eine Patientenzahl von 2.050 erwartet, was einem Anteil an mit Triumeq® behandelten Patienten an der GKV-Zielpopulation von 6% entsprechen würde. Ein Jahr später ist die Annahme, dass 3.600 Patienten Triumeq® erhalten, demnach ca. 10%, wenn man davon ausgeht, dass die Zahl der Neuinfektionen, der Nicht-Diagnostizierten sowie der Todesfälle konstant bleibt und die Population damit um rund 2500 Patienten pro Jahr wächst (vgl. Abschnitt 3.2.3). Daraus ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 36.309 Patienten für Jahr 1 nach Launch und von 38.809 für Jahr 2 nach Launch. Im dritten Jahr nach Launch könnten bereits 6.850 Patienten mit Triumeq® behandelt werden, 18% der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Der Einfachheit halber erfolgt die Berechnung für die realistischen Jahrestherapiekosten so als ob jeder Patient ab dem ersten Tag des Jahres auf Dolutegravir eingestellt würde.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Auf Basis der oben angenommenen Versorgungsanteile würden sich die Kosten für die Behandlung mit Triumeq® im Jahr 1 auf 37.934.204,50€ reduzieren. Im zweiten Jahr würden die Kosten demnach 66.616.164,00€ betragen und im dritten Jahr nach Launch 126.755.756,50€ - angenommen die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte bleiben gleich. Bei den Angaben der Versorgungsanteile wird vereinfacht davon ausgegangen, dass die Patienten 12 Monate auf Therapie sind und nicht langsam dazu gewonnen werden wie es in der Realität der Fall ist.

Tabelle 3-21: Realistische Jahrestherapiekosten von Triumeq® in Abhängigkeit der erwarteten Versorgungsanteile

	Jahr 1 nach Inverkehrbringung	Jahr 2 nach Inverkehrbringung	Jahr 3 nach Inverkehrbringung	Potenzielle Zielpopulation
Patienten	<b>2.050</b>	<b>3.600</b>	<b>6.850</b>	33.809
Kosten Triumeq	<b>37.934.204,50 €</b>	<b>66.616.164,00 €</b>	<b>126.755.756,50 €</b>	625.618.302,41 €

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten von Triumeq® und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewichtet nach Patientenpopulationen für die GKV insgesamt

Kosten Triumeq®	<b>625.618.302,41 €</b>
Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewichtet nach prozentualer Aufteilung der Patientenpopulationen  7% nicht vorbehandelt (GKV-Kosten: 34.879.832,70 €) 93% vorbehandelt (GKV-Kosten: 672.483.093,56 €)	<b>707.362.926,26 €</b>
Kosten zVT übersteigen die Kosten von Triumeq® in der gesamten GKV-Zielpopulation um:	<b>81.744.623,85 €</b>

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (<sup>23</sup>Lauer Fischer GmbH 2014), Stand 02. Juni 2014) entnommen. Angaben zur Dosierung sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Angaben zur DDD wurden der Amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 entnommen. Die G-BA Beschlüssen zu Edurant®, Eviplera®, Eviplera® (nAWG) und Stribild® wurden der Internetseite des G-BA entnommen.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG), Deutsch Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG), 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-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)
2. Fachinformation Triumeq 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 3-9-2014)
3. Fachinformation Efavirenz 2013, Teva Pharma BV. (eingesehen am 2-6-2014)
4. Fachinformation Emtriva 2014, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
5. Fachinformation Truvada 2013, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
6. Fachinformation Atripla 2014, Bristol-Myers Squibb (BMS); Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
7. Fachinformation Kivexa 2013, ViiV Healthcare. (eingesehen am 2-6-2014)
8. Fachinformation Norvir 2014, Abbvie Ltd.. (eingesehen am 2-6-2014)
9. Fachinformation Prezista 2013, Jansen-Cilag Internation NV. (eingesehen am 2-6-2013)
10. Fachinformation Reyataz 2014, Bristol-Myers Squibb. (eingesehen am 2-6-2014)
11. Fachinformation Insentress 2014, Merck Sharp & Dohme Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
12. Fachinformation Stribild 2014, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
13. Fachinformation Kaletra 2014, AbbVie Ltd. (eingesehen am 31-7-2014)

14. Fachinformation Telzir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 2-6-2014)
15. Fachinformation Celsentri 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 2-6-2014)
16. Fachinformation Nevirapin-Hormosan 2013, Hormosan Pharma GmbH. (eingesehen am 2-6-2014)
17. Fachinformation Eviplera 2013, Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 2-6-2014)
18. Fachinformation Combivir 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 9-5-2014)
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-067 und Beratungsanforderung 2012-B-068*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 7-3-2013)
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-072*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 4-12-2013)
21. therapywatch 2014, *Regimen Summary - ALL: By Product; Segment SW failure 1 VF, Salvage und Segment 1st ever*, therapywatch. (eingesehen am 4-8-2014)
22. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) and Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2014, "Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014"  
[http://www.wido.de/amtl\\_atc-code.html](http://www.wido.de/amtl_atc-code.html) (eingesehen am 2-6-2014)
23. Lauer Fischer GmbH 2014, *Lauer-Taxe Auszug (HIV-Medikation)*, Lauer Fischer GmbH. (eingesehen am 5-8-2014)
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Rilpivirin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf)  
(eingesehen am 6-2-2013)
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-7-2012, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil"  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_TrG.pdf) (eingesehen am 19-8-2013)
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 19-6-2014, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet)"

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2851/2014-06-19\\_AM-RL-XII\\_Rilpivirin-Kombi\\_2014-01-01-D-089\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2851/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_TrG.pdf) (eingesehen am 21-6-2014)

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 5-12-2013, "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild)"

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05\\_AM-RL-XII\\_Elvi\\_Cobi\\_Emtr\\_Teno\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_TrG.pdf) (eingesehen am 17-12-2013)

28. ViiV, H. 2013, *A Phase III Randomized, Double-blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Both Administered with an Investigatorselected Background Regimen Over 48 Weeks in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor-Na+»ve, Antiretroviral Therapy-Experienced Adults (ING111762 clinical study report week 48).*

29. ViiV, H. 2013, *A Phase III, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir-lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects (ING114467 clinical study report week 96).*

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Triumeq® (<sup>1</sup>Fachinformation Triumeq 2014).

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

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

#### Dosierung

*Erwachsene und Jugendliche (Mindestgewicht 40 kg)*

Die empfohlene Dosis von Triumeq beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen eine Tablette einmal täglich.

Triumeq sollte nicht von Erwachsenen und Jugendlichen, die weniger als 40 kg wiegen, eingenommen werden, da es eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) ist, deren Dosis nicht reduziert werden kann.

Triumeq ist eine fixe Kombination und darf nicht für Patienten verschrieben werden, die eine Dosisanpassung benötigen. Für den Fall, dass ein Absetzen oder eine Dosisanpassung eines der arzneilich wirksamen Bestandteile erforderlich ist, stehen Monopräparate mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren.

#### *Versäumte Dosis*

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Triumeq versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

#### *Ältere Patienten*

Zur Anwendung von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Evidenz dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren erwachsenen Patienten erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Wegen altersbedingter Veränderungen, wie z. B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe besondere Vorsicht geboten.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Triumeq wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A) kann eine Anpassung der Dosierung von Abacavir erforderlich sein. Wenn dies als notwendig erachtet wird, sollten separate Arzneimittel mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin angewendet werden, da mit Triumeq eine Dosisanpassung nicht möglich ist. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Triumeq kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).“

#### **Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

„Nach akuter Überdosierung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin waren keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennbar, welche über die aufgeführten Nebenwirkungen hinausgehen.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden. Für eine Überdosierung von Triumeq ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann. Da Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung

aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.“

### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

„Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5).“

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

#### „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 Hyperlaktatämie 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 Lipodystrophie 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 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 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).

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.“

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

„Da Triumeq Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin enthält, sind alle Wechselwirkungen, die für diese einzelnen Wirkstoffe identifiziert wurden, auch für Triumeq relevant. Zwischen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen erwartet.

#### **Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin**

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung via UGT1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und anderen Arzneimitteln, die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 und/oder P-gp hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme oder Transporter sind, können zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 1).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 1).

Abacavir wird durch UDP-Glucuronyltransferase (UGT)-Enzyme und die Alkoholdehydrogenase metabolisiert; die gleichzeitige Einnahme von Induktoren oder Inhibitoren der UGT-Enzyme oder von Substanzen, die durch die Alkoholdehydrogenase eliminiert werden, kann die Abacavir-Exposition verändern.

Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch den Transporter für organische Kationen (OCT2) und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE-2K) vermittelt. Die gleichzeitige Einnahme von Lamivudin mit OCT- und MATE-Inhibitoren kann die Lamivudin-Exposition erhöhen. Dolutegravir ist zwar ein OCT2- und MATE1-Inhibitor, basierend auf einem Studienvergleich sind jedoch die Lamivudin-Konzentrationen mit und ohne gleichzeitige Einnahme von Dolutegravir vergleichbar, was darauf hindeutet, dass Dolutegravir keinen Einfluss auf die Lamivudin-Exposition *in vivo* hat.

Abacavir und Lamivudin werden nicht signifikant durch die Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert.

#### Einfluss von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

*In vitro* zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 und MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. *In vivo* scheint Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam zu haben, eine schwache Hemmung kann derzeit jedoch nicht ausgeschlossen werden. Basierend auf diesen Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

*In vitro* hemmt Dolutegravir die renalen Transporter OCT2 und MATE1. *In vivo* wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2- und MATE-1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- oder MATE-1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Dofetilid, Metformin) (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.3).

*In vitro* hemmt Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter für organische Anionen OAT1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *In-vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine *In-vivo*-Hemmung des OAT1 unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3 wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

Weder hemmen noch induzieren Abacavir und Lamivudin Cytochrom-P450-Enzyme (wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2D6). *In-vitro*-Daten weisen darauf hin, dass eine Hemmung von P-gp und BCRP durch Abacavir auf intestinaler Ebene nicht ausgeschlossen werden kann. *In vitro* hemmt Lamivudin die Transporter OCT1 und OCT2.

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 1 aufgeführt.

### Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und „C<sub>max</sub>“ maximale beobachtete Konzentration. Die in nachfolgender Tabelle aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir, was zum Verlust des virologischen Ansprechens und zu der Entwicklung einer Resistenz führen kann. Triumeq sollte mit Etravirin nicht ohne die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet werden (siehe weiter unten in der Tabelle).
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 and CYP3A)	Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich beträgt, wird die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und Triumeq nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Reduktion der Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin kann durch die Enzyminduktion die Plasmakonzentration von Dolutegravir verringern und wurde nicht untersucht. Der Einfluss von Nevirapin auf die Dolutegravir-Exposition ist



	ist.)	wahrscheinlich gleich oder geringer als der von Efavirenz. Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Nevirapin die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich beträgt, wird die Anwendung von Nevirapin zusammen mit Triumeq nicht empfohlen.
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
Tenofovir  Emtricitabin, Didanosin, Stavudine, Zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔  Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.	Wenn Triumeq mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren kombiniert wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich.  Triumeq wird nicht für die Anwendung in Kombination mit Emtricitabin empfohlen, da sowohl Lamivudin (in Triumeq) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen, (siehe Abschnitt 4.4)).
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atazanavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %	Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Tipranavir/Ritonavir die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich beträgt, wird die Anwendung von

	<p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	Tipranavir/Ritonavir zusammen mit Triumeq nicht empfohlen.
Fosamprenavir + Ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C<sub>max</sub> ↓ 24 % C<sub>τ</sub> ↓ 49 %</p> <p>Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentration. Basierend auf begrenzten Daten führte dies in Phase-III-Studien jedoch nicht zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir + Ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 3 % C<sub>max</sub> ↔ 0 % C<sub>24</sub> ↔ 6 %</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 32 % C<sub>max</sub> ↓ 11 % C<sub>τ</sub> ↓ 38 %</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Kombinationen aus Protease-Inhibitoren und Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 10 % C<sub>max</sub> ↑ 7 % C<sub>τ</sub> ↑ 28 %</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C<sub>max</sub> ↓ 12 % C<sub>τ</sub> ↓ 37 %</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

		Etravirin ↔	
<b>Andere antivirale Arzneimittel</b>			
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C <sub>max</sub> ↑ 19 % C <sub>τ</sub> ↑ 37 % Telaprevir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung des Enzyms CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.	
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.	
Ribavirin/Abacavir	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Beide Arzneimittel sind Guanosin-Analoga, und es besteht die Möglichkeit, dass die intrazellulären, phosphorylierten Metaboliten verringert werden.	Bei der gleichzeitigen Anwendung der beiden Arzneimittel ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).	
<b>Antinfektiva</b>			
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir  Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.  Lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  Trimethoprim: AUC ↔  Sulfamethoxazol: AUC ↔  (Hemmung der Transporter organischer Kationen)	Eine Anpassung der Triumeq-Dosis ist nicht erforderlich, es sei denn der Patient hat eine eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).	

<b>Mittel gegen Mykobakterien</b>		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Da bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich beträgt, wird eine Anwendung von Rifampicin zusammen mit Triumeq nicht empfohlen.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Antiepileptika</b>		
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepin/Dolutegravir Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet.)	Eine gleichzeitige Anwendung mit diesen Enzym-Induktoren sollte vermieden werden.
<b>Antihistaminika (Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten)</b>		
Ranitidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.  Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Cimetidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.  Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Zytotoxische Arzneimittel</b>		
Cladribin/Lamivudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.  <i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen	Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

	ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	
<b>Opioide</b>		
Methadon/Abacavir (40 bis 90 mg einmal täglich über 14 Tage/600 mg Einzeldosis, dann 600 mg zweimal täglich über 14 Tage)	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35 %  Methadon: CL/F ↑ 22 %	Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
<b>Retinoide</b>		
Retinoid-Verbindungen (z. B. Isotretinoin)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.  Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Verstoffwechslungswege s über die Alkoholdehydrogenase möglich (Abacavir-Komponente).	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Anpassung der Dosis empfehlen zu können.
<b>Sonstiges</b>		
<i>Alkohol</i>		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudin  Ethanol/Abacavir (0,7 g/kg Einzeldosis/600 mg Einzeldosis)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht (Hemmung der Alkohol-Dehydrogenase)  Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Antiarrhythmika</i>		
Dofetilid/Dolutegravir	Dofetilid ↑ (Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT2-Transporters ist ein Anstieg möglich.)	Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antazida und Ergänzungsmittel</i>		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Triumeq eingenommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).

Calciumhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Triumeq eingenommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Eisenhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	
<i>Kortikosteroide</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT- 2-Transporters, wird ein Anstieg des Metformins erwartet.)	Bei Patienten, die Metformin einnehmen, wird zu Beginn oder beim Beenden der Triumeq-Behandlung eine enge Überwachung der Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin empfohlen. Eine Anpassung der Metformin-Dosis kann erforderlich sein.
<i>Phytopharmaka</i>		
Johanniskraut/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet.)	Von der gleichzeitigen Anwendung mit Johanniskraut wird strengstens abgeraten.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Wirkung von Dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Wirkung von Dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das Luteinisierende Hormon (LH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Triumeq nicht erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.“

### **Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

#### „Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.

Bisher liegen keine Daten für die Anwendung von Triumeq bei Schwangeren vor.

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Dolutegravir auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die die einzelnen Wirkstoffe Abacavir und Lamivudin in Kombination einnahmen, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin (mehr als 400 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester). Bezüglich Lamivudin deuten weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitgehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 600 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Abacavir hin.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurde gezeigt, dass Dolutegravir die Plazenta passiert. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Abacavir und Lamivudin können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, und Abacavir wirkte in Tiermodellen karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Triumeq darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt.

Bei Patientinnen, die mit Hepatitis B koinfiziert sind und unter der Behandlung mit einem Lamivudin-haltigen Arzneimittel wie Triumeq schwanger werden, sollte die Möglichkeit der erneuten Manifestation der Hepatitis nach dem Absetzen von Lamivudin berücksichtigt werden.

### *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 (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Lamivudin geht beim Menschen in ähnlicher Konzentration, wie man sie im Serum findet, in die Muttermilch über. Basierend auf Tierstudien wird erwartet, dass Dolutegravir und Abacavir ebenfalls in die menschliche Muttermilch übergehen, auch wenn dies beim Menschen noch nicht bestätigt wurde.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.“

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

„Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Triumeq sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.“

### **Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)**

#### „Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Klinische Sicherheitsdaten mit Triumeq sind begrenzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die als möglicherweise oder wahrscheinlich in Zusammenhang mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin stehend erachtet werden [gepoolte Daten von 679 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die diese Kombination in den Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien erhalten haben, siehe Abschnitt 5.1], waren Übelkeit (12 %), Schlaflosigkeit (7 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Viele der in der Tabelle unten aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein dieser Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel für immer abgesetzt werden.



Das schwerwiegendste unerwünschte Ereignis, das möglicherweise mit der Behandlung mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin in Zusammenhang steht und bei einzelnen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4 und die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in diesem Abschnitt).

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung mit den Triumeq-Bestandteilen stehend eingestuft werden, sind in Tabelle 2 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Die Nebenwirkungen, die in einer Analyse von gepoolten Daten aus Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien bei der Anwendung der Kombination aus Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin beobachtet wurden, stimmten im Allgemeinen mit dem Nebenwirkungsprofil der einzelnen Bestandteile Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin überein.

Bei keiner der beobachteten Nebenwirkungen wurde zwischen der Kombination und den einzelnen Komponenten ein Unterschied im Schweregrad beobachtet.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die mit der Kombination aus Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin assoziiert sind und in einer Analyse von gepoolten Daten aus Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien ermittelt wurden, sowie Nebenwirkungen auf die Behandlung mit Abacavir und Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach Markteinführung

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Gelegentlich:	Neutropenie <sup>2</sup> , Anämie <sup>2</sup> , Thrombozytopenie <sup>1</sup>
Sehr selten:	Aplastische Anämie <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4) <sup>2</sup>
Gelegentlich:	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) <sup>2</sup>
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Häufig:	Anorexie <sup>1</sup>
Gelegentlich:	Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
Häufig:	Anormale Träume, Depression, Alpträume, Schlafstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Schläfrigkeit, Lethargie <sup>2</sup>
Sehr selten:	Periphere Neuropathie <sup>2</sup> , Parästhesie <sup>2</sup>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Häufig:	Husten <sup>2</sup> , nasale Symptome <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen <sup>2</sup> , Schmerzen im Oberbauch <sup>2</sup> , Bauchblähung, abdominale Beschwerden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie
Selten:	Pankreatitis <sup>2</sup>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Gelegentlich:	Hepatitis <sup>2</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall
Sehr selten:	Erythema multiforme <sup>1</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1</sup> , toxisch epidermale Nekrolyse <sup>1</sup>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Häufig:	Arthralgie <sup>2</sup> , Muskelbeschwerden <sup>1</sup>
Selten:	Rhabdomyolyse <sup>2</sup>

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Sehr häufig:	Abgeschlagenheit (Fatigue)
Häufig:	Asthenie, Fieber <sup>2</sup> , allgemeines Unwohlsein <sup>2</sup>
<i>Untersuchungen:</i>	
Häufig:	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK) <sup>2</sup> , Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT)/Aspartat-Aminotransferase (AST) <sup>2</sup>
Selten:	Anstieg der Amylase <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Diese Nebenwirkung wurde nicht in den Phase-III-Studien mit Triumeq (Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin) oder Dolutegravir identifiziert, sondern in klinischen Studien oder durch Erfahrungen nach der Markteinführung mit Abacavir oder Lamivudin bei der Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. <sup>2</sup> Diese Nebenwirkung konnte Triumeq (Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin) in klinischen Studien nicht zuverlässig zugeordnet werden. Deshalb wurde die höchste Häufigkeits-Kategorie aus den Fachinformationen der Monopräparate angegeben (z. B. für Dolutegravir, Abacavir und/oder Lamivudin).	

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die häufiger unter Abacavir beobachtet wurde. Die Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei jedem dieser Arzneimittel (wie unten beschrieben) beobachtet wurden, weisen einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag auf, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Die Zeit bis zum Auftreten betrug üblicherweise 10-14 Tage sowohl für Abacavir- als auch für Dolutegravir-assoziierte Reaktionen, obgleich Reaktionen auf Abacavir zu jeder Zeit während der Therapie auftreten können. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann, muss die Behandlung mit Triumeq sofort abgebrochen werden, und eine Therapie mit Triumeq oder anderen Abacavir- oder Dolutegravir-haltigen Arzneimitteln darf nie wieder aufgenommen werden. Bitte beachten Sie die weiteren Details in Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlung der Patienten im Falle einer vermuteten HSR auf Triumeq.

#### Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir

Zu den Symptomen zählen Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen.

#### Überempfindlichkeit gegen Abacavir

Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 10 % der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.

Haut	<b>Hautausschlag</b> (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)
Gastrointestinaltrakt	<b>Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Geschwüre im Mund</b>
Atemwege	<b>Dyspnoe, Husten, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz</b>
Sonstiges	<b>Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie</b>
Neurologisches System/Psyche	<b>Kopfschmerzen, Parästhesie</b>
Blutbild	Lymphopenie
Leber/Pankreas	<b>Erhöhte Leberwerte, Hepatitis, Leberversagen</b>
Muskel- und Skelettsystem	<b>Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte</b>
Urogenitaltrakt	Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden und führten in seltenen Fällen zum Tod.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der

Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertrugen).

#### *Laktatazidose*

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosidanaloga wurde über das Auftreten von Laktatazidosen, die in manchen Fällen tödlich verliefen und die üblicherweise mit schwerer Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziiert waren, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Lipodystrophie*

Die antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und facialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralem Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

#### *Stoffwechselanomalien*

Die antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Osteonekrose*

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Immun-Rekonstitutions-Syndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Änderungen der Laborwerte

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 96 Wochen stabil blieben. In der Studie SINGLE wurde nach 96 Behandlungswochen eine mittlere Änderung von 12,6 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

Bei der Dolutegravir-Therapie wurde auch über asymptomatische Anstiege der Kreatin-Phosphokinase-Werte, hauptsächlich in Verbindung mit sportlicher Betätigung, berichtet.

### Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

In die Phase-III-Studien mit Dolutegravir konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem 5-Fachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Effekten von Triumeq bei Kindern und Jugendlichen vor. Die einzelnen Bestandteile wurden bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) untersucht.

Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten mit Dolutegravir als Einzelpräparat, das in Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) angewendet wurde, traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

Die Einzelpräparate von Abacavir und Lamivudin wurden separat untersucht und als duales Nukleosid-Hintergrundregime in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten HIV-infizierten pädiatrischen Patienten angewendet (die Daten zur Anwendung von Abacavir und Lamivudin bei Säuglingen im Alter von unter drei Monaten sind begrenzt). Es traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.“

Ende des Zitats aus der Fachinformation.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) (<sup>2</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014) und des Abschnitts 4.2 der Fachinformation von Triumeq® (<sup>1</sup>Fachinformation Triumeq 2014) sollte Triumeq® von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 *Summary of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) (<sup>3</sup>European Union (EU) 2014) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte der Produktinformationstexte, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

In der folgenden Tabelle 3-23 werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie die Maßnahmen zur Risikominimierung in der Fachinformation für Triumeq® (<sup>1</sup>Fachinformation Triumeq 2014) umgesetzt sind. Zudem wird eine zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung (bezüglich Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktionen) und deren Umsetzung beschrieben.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „VI.1.4 Summary table of Risk Minimisation Measures“ des EU-Risk-Management-Plans; in kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Triumeq® eingefügt).

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR)</p> <p>(Für ABC und DTG identifiziertes Risiko)</p>	<p>Informationen zur Überempfindlichkeitsreaktion sind in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen):</p> <p><i>Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise):</p> <p><u>Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)</u></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Deshalb sollte immer folgendes befolgt werden:</i></p> <p><i>- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.</i></p>	<p>Jede Packung des Arzneimittels Triumeq® enthält eine Warnhinweiskarte für Patienten (Patientenpass) und eine Packungsbeilage mit Informationen über das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir (<sup>4</sup>European Medicines Agency (EMA) 2014).</p> <p>Triumeq® wird in das Abacavir-HSR-Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal aufgenommen, das in allen Ländern, in denen der Antragsteller eine Zulassung für ein Abacavir-haltiges Arzneimittel hält, verwendet wird.</p> <p><u>Hinweis zur Umsetzung dieser Maßnahme:</u> Das deutschsprachige Schulungsmaterial (<sup>5</sup>ViiV Healthcare 2014) wurde mit dem BfArM abgestimmt und ist auf einer speziellen Website und auf Anfrage beim Pharmazeutischen Unternehmer erhältlich. HIV-Spezialisten werden entsprechend</p>



Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>- 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.</p> <p>- Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, <b>muss Triumeq sofort abgesetzt werden</b>, 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.</p> <p>- Nach dem Absetzen einer Behandlung mit Triumeq aus Gründen einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion <b>dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden.</b></p> <p>- 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.</p> <p>- Patienten, die eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben, sollten angewiesen werden, die übrigen Triumeq-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir und Dolutegravir zu vermeiden.</p> <p><u>Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>	informiert.

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), <b>allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten.</b></i></p> <p><i>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 <b>dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird.</b> Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und <b>können lebensbedrohlich werden.</b> Nach dem Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):</p> <p><i>Viele der in der Tabelle unten aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein dieser Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel für immer abgesetzt werden.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Erkrankungen des Immunsystems: Häufig: Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt</i></p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>4.4)</p> <p>[...]</p> <p><u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u></p> <p><u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die häufiger unter Abacavir beobachtet wurde. Die Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei jedem dieser Arzneimittel (wie unten beschrieben) beobachtet wurden, weisen einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag auf, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Die Zeit bis zum Auftreten betrug üblicherweise 10-14 Tage sowohl für Abacavir- als auch für Dolutegravir-assoziierte Reaktionen, obgleich Reaktionen auf Abacavir zu jeder Zeit während der Therapie auftreten können. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann, muss die Behandlung mit Triumeq sofort abgebrochen werden, und eine Therapie mit Triumeq oder anderen Abacavir- oder Dolutegravir-haltigen Arzneimitteln darf nie wieder aufgenommen werden. Bitte beachten Sie die weiteren Details in Abschnitt 4.4 bezüglich Behandlung der Patienten im Falle einer vermuteten HSR auf Triumeq.</p> <p><u>Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir</u> Zu den Symptomen zählen Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen.</p> <p><u>Überempfindlichkeit gegen Abacavir</u> Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 10 % der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.</p> <p>Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Haut</i> <b>Hautausschlag</b> (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)</p> <p><i>Gastrointestinaltrakt</i> <b>Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Geschwüre im Mund</b></p> <p><i>Atemwege</i> <b>Dyspnoe, Husten, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz</b></p> <p><i>Sonstiges</i> <b>Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie</b></p> <p><i>Neurologisches System/Psyche</i> <b>Kopfschmerzen, Parästhesie</b></p> <p><i>Blutbild</i> <b>Lymphopenie</b></p> <p><i>Leber/Pankreas</i> <b>Erhöhte Leberwerte, Hepatitis, Leberversagen</b></p> <p><i>Muskel- und Skelettsystem</i> <b>Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte</b></p> <p><i>Urogenitaltrakt</i> <b>Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen</b></p> <p><i>Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden und führten in seltenen Fällen zum Tod.</i></p> <p><i>Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen</i></p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).</i></p>	
<p>Leber- und Gallenerkrankungen (Für DTG identifiziertes Risiko)</p>	<p>Ein Warnhinweis bezüglich des Managements von HBV/HBC-infizierten Patienten ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Hepatitis wird außerdem als Arzneimittelnebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise): <u>Lebererkrankungen</u></p> <p><i>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).</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><u>Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C</u></p> <p><i>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.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation Nebenwirkungen: <i>Leber und Gallenerkrankungen: Gelegentlich – Hepatitis</i></p>	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen	Eine Kontraindikation mit Dofetilid ist in Abschnitt 4.3 und weitere Informationen in Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
(Für DTG identifiziertes Risiko)	<p>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen):</p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen):</p> <p><i>Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</i></p>	
<p>Immun-Rekonstitutions-Syndrom (IRIS)</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG, ABC und 3TC)</p>	<p>Informationen über das Immun-Rekonstitutions-Syndrom sind in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise):</p> <p><u>Immun-Rekonstitutions-Syndrom</u></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <p><i>Gelegentlich – Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<i>Abschnitt 4.4)</i>	
<p>Schwerer Hautausschlag (DAIDS Grad 3 oder 4)</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG)</p>	<p>Hautausschlag wird als Arzneimittelnebenwirkung in Modul 4.8 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Ein Warn- und Vorsichtsmaßnahme-Hinweis zu Hautausschlag als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):</p> <p><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i> <i>Häufig: Hautausschlag</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise): <u>Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8)</u></p> <p><i>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.</i></p>	Keine
<p>Störungen der Nieren</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG)</p>	<p>Informationen zu erhöhten Serum-Kreatininwerten bei Anwendung von DTG sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <u>Änderungen der Laborwerte</u></p> <p><i>Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 96 Wochen stabil blieben. In der Studie SINGLE wurde nach 96 Behandlungswochen eine mittlere Änderung von 12,6 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.</i></p> <p><i>Bei der Dolutegravir-Therapie wurde auch über asymptomatische Anstiege der Kreatin-Phosphokinase-Werte, hauptsächlich in Verbindung mit sportlicher Betätigung, berichtet.</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Gastrointestinale Erosion und Unverträglichkeit</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG)</p>	<p>Informationen zur gastrointestinalen Unverträglichkeit sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Präklinische Daten zu gastrointestinaler Unverträglichkeit sind auch in Abschnitt 5.3 der Fachinformation angegeben.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):</p> <p><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i></p> <p><i>Sehr häufig: Übelkeit, Durchfall</i></p> <p><i>Häufig: Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Bauchblähung, abdominale Beschwerden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit):</p> <p><i>Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit hohen täglichen Dosen Dolutegravir wurde im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, die, bezogen auf die AUC, zu systemischen Expositionen von ca. dem 38-Fachen bzw. dem 1,5-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m<sup>2</sup> angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 30-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 11-Fachen der mg/m<sup>2</sup>-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Dosis von 50 mg entsprach.</i></p>	Keine
<p>Erhöhte Lipasewerte</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG)</p>	Keine Maßnahmen vorgeschlagen.	Keine



Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Psychiatrische Erkrankungen</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG)</p>	<p>Schlaflosigkeit, Anormale Träume, Depression, Albträume und Schlafstörungen sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):</p> <p><i>Psychiatrische Erkrankungen:</i></p> <p><i>Sehr häufig: Schlaflosigkeit</i></p> <p><i>Häufig: Anormale Träume, Depression, Albträume, Schlafstörungen</i></p>	Keine
<p>Muskuloskeletale Ereignisse und Anstieg der Kreatin-Phosphokinase</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG)</p>	<p>Daten zu asymptomatischen Anstiegen der Kreatin-Phosphokinase sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):</p> <p><i>Häufig: Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK)</i></p>	Keine
<p>Phototoxizität</p> <p>(Mögliches Risiko von DTG)</p>	Keine Maßnahmen vorgeschlagen.	Keine
<p>Langzeit-Risiko für eine Karzinogenität</p> <p>(Mögliches Risiko von ABC und 3TC)</p>	<p>Abschnitt 5.3 der Fachinformation beschreibt die präklinischen Ergebnisse bezüglich Mutagenität und Karzinogenität, obgleich die klinische Relevanz nicht bekannt ist.</p> <p>Aus Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit):</p> <p><u>Mutagenität und Karzinogenität</u></p> <p><i>Dolutegravir hat sich in In-vitro-Tests an Bakterien und Säugerzellkulturen sowie in vivo im Mikronukleustest an Nagetieren als nicht mutagen oder klastogen erwiesen.</i></p> <p><i>Weder Abacavir noch Lamivudin wirken in Bakterientests mutagen. Sie hemmen aber, genau wie andere Nukleosidanaloga, die zelluläre DNA-Replikation in In-vitro-Untersuchungen an Säugerzellen wie dem Maus-Lymphom-Test. Die Ergebnisse eines In-vivo-Mikronukleus-Tests bei Ratten mit Abacavir und Lamivudin in Kombination waren negativ.</i></p> <p><i>Lamivudin zeigte in den In-vivo-Studien keine genotoxische Aktivität. Abacavir weist sowohl in vitro als auch in vivo bei sehr hohen getesteten Konzentrationen ein niedriges Potential auf, chromosomale Schäden zu</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>verursachen.</i></p> <p><i>Das karzinogene Potential einer Kombination aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin wurde nicht untersucht. In Langzeitstudien an der Maus und der Ratte hat sich Dolutegravir als nicht karzinogen erwiesen. In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential. Studien zur Karzinogenität mit oral verabreichtem Abacavir an Mäusen und Ratten zeigten einen Anstieg der Inzidenz maligner und nicht-maligner Tumore. Maligne Tumore traten im Drüsengewebe der Vorhaut männlicher Tiere sowie dem Drüsengewebe der Klitoris weiblicher Tiere beider Spezies auf, sowie in der Schilddrüse männlicher Ratten und in der Leber, der Harnblase, den Lymphknoten und der Unterhaut weiblicher Ratten.</i></p> <p><i>Die Mehrheit dieser Tumore trat bei den Abacavir-Höchstdosen von 330 mg/kg/Tag bei Mäusen und 600 mg/kg/Tag bei Ratten auf. Eine Ausnahme waren die Tumore des Vorhautdrüsengewebes, die bei Mäusen bei einer Dosis von 110 mg/kg auftraten. Die systemische Exposition, bei der sich bei Mäusen und Ratten keine Wirkung zeigte, entsprach der 3- und 7-fachen beim Menschen zu erwartenden systemischen Exposition während einer Behandlung. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Befunde unbekannt ist, deuten diese Daten darauf hin, dass ein mögliches karzinogenes Risiko für Menschen durch den klinischen Nutzen aufgewogen wird.</i></p>	
<p>Ischämische kardiale Ereignisse</p> <p>(Mögliches Risiko von ABC)</p>	<p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird erläutert, dass Daten bezüglich eines Zusammenhangs von ABC und dem Risiko eines Myokardinfarktes inkonsistent sind und kein biologischer Mechanismus identifiziert wurde. Desweiteren werden Empfehlungen für Maßnahmen zur Minimierung aller modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) gegeben.</p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise):</p> <p><u>Myokardinfarkt</u></p> <p><i>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</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>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.</i></p>	
<p>Anwendung in der Schwangerschaft<sup>1</sup></p> <p>(Mögliches Risiko von ABC)</p>	<p>In Abschnitt 4.6 der Fachinformation wird angegeben, dass Triumeq während der Schwangerschaft nur angewendet werden soll, wenn der erwartete Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.</p> <p>In Abschnitt 5.3 der Fachinformation werden die Ergebnisse aus Studien zur Reproduktionstoxizität beschrieben.</p> <p>Aus Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Schwangerschaft):</p> <p><u>Schwangerschaft</u>  <i>Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.</i></p> <p><i>Bisher liegen keine Daten für die Anwendung von Triumeq bei Schwangeren vor.</i></p> <p><i>Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Dolutegravir auf die Schwangerschaft ist nicht bekannt. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen, die die einzelnen Wirkstoffe Abacavir und Lamivudin in Kombination einnahmen, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin (mehr als 400 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester). Bezüglich Lamivudin deuten weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitgehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 600 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Abacavir hin.</i></p> <p><i>In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurde gezeigt, dass Dolutegravir die Plazenta passiert. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Abacavir und Lamivudin können die zelluläre DNA-Replikation hemmen, und Abacavir wirkte in Tiermodellen karzinogen (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.</i></p> <p><i>Triumeq darf in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken für den Fötus rechtfertigt.</i></p> <p><i>Bei Patientinnen, die mit Hepatitis B koinfiziert sind und unter der Behandlung mit einem Lamivudin-haltigen Arzneimittel wie Triumeq schwanger werden, sollte die Möglichkeit der erneuten Manifestation der Hepatitis nach dem Absetzen von Lamivudin berücksichtigt werden.</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit):</p> <p><u>Reproduktionstoxizität</u></p> <p><i>In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität hat sich gezeigt, dass Dolutegravir, Lamivudin und Abacavir die Plazenta passieren.</i></p> <p><i>Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Ratten von Tag 6 bis Tag 17 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 50-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet.</i></p> <p><i>Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen von Tag 6 bis Tag 18 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,74-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) wurde keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet. Beim Kaninchen wurde bei 1.000 mg/kg (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,74-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg, wenn es in Kombination mit Abacavir und Lamivudin angewendet wird) maternale Toxizität beobachtet (verminderte Futteraufnahme, verminderte/keine Ausscheidung von Fäzes/Harn, verminderte Gewichtszunahme).</i></p> <p><i>In Tierstudien wirkte Lamivudin nicht teratogen, es gab aber Hinweise auf eine Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger</i></p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>systemischer Exposition, vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.</i></p> <p><i>Es wurde gezeigt, dass Abacavir auf den sich entwickelnden Embryo und Fetus bei Ratten, nicht aber bei Kaninchen, toxisch wirkt. Diese Befunde waren ein verringertes fetales Körpergewicht, fetale Ödeme und eine Zunahme von Veränderungen bzw. Missbildungen des Skeletts, frühen intrauterinen Tod und Totgeburten. Aufgrund dieser embryo-fetalen Toxizität können keine Schlüsse im Hinblick auf das teratogene Potenzial von Abacavir gezogen werden.</i></p> <p><i>Fertilitätsstudien an Ratten zeigten, dass Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin keinen Effekt auf die männliche und weibliche Fertilität des Menschen haben.</i></p>	
<p>Anwendung bei Patienten mit mäßiger/schwerer Einschränkung der Leberfunktion<sup>2</sup></p> <p>(Mögliches Risiko von ABC)</p>	<p>Informationen zur Anwendung von DTG/ABC/3TC bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung):</p> <p><i>Eingeschränkte Leberfunktion</i>  <i>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A) kann eine Anpassung der Dosierung von Abacavir erforderlich sein. Wenn dies als notwendig erachtet wird, sollten separate Arzneimittel mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin angewendet werden, da mit Triumeq eine Dosisanpassung nicht möglich ist. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise):</p> <p><u>Lebererkrankungen</u></p> <p><i>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).</i></p> <p><i>Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>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.</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Pharmakokinetische Eigenschaften):</p> <p><i>Eingeschränkte Leberfunktion Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin separat erhoben.</i></p> <p><i>Dolutegravir wird in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad B) und 8 gesunden, erwachsenen Probanden in einer Fallkontrollstudie angewendet. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir wurde nicht untersucht.</i></p> <p><i>Abacavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Abacavir wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad 5-6) untersucht, die eine Einzeldosis von 600 mg erhielten. Die Ergebnisse zeigten im Mittel einen 1,89-fachen [1,32; 2,70] Anstieg der AUC und einen 1,58-fachen [1,22; 2,04] Anstieg der Eliminationshalbwertszeit von Abacavir. Aufgrund der starken Variabilität in der systemischen Verfügbarkeit von Abacavir ist es nicht möglich, eine Empfehlung für eine Dosisreduktion für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung zu geben.</i></p> <p><i>Daten von Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.</i></p> <p><i>Aufgrund der Daten für Abacavir, wird Triumeq nicht bei Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen.</i></p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Wechselwirkung zwischen ABC und Ribavirin</p> <p>(Mögliches Risiko von ABC)</p>	<p>In den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation wird beschrieben, dass bei gleichzeitiger Anwendung von ABC und RBV Wechselwirkungen möglich sind. Es wird außerdem angegeben, dass die klinischen Ergebnisse sich widersprechen und dass bei der Anwendung Abacavir- und Ribavirin-haltigen Arzneimitteln Vorsicht geboten ist.</p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise):</p> <p><i>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 Ansprechrate 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).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen):</p> <p><i>Ribavirin/Abcavir</i>  <i>Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Beide Arzneimittel sind Guanodin-Analoga, und es besteht die Möglichkeit, dass die intrazellulären, phosphorylierten Metaboliten verringert werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung der beiden Arzneimittel ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).</i></p>	Keine
<p>Anwendung bei älteren Patienten</p> <p>(fehlende Informationen)</p>	<p>Informationen zur Anwendung von DTG/ABC/3TC bei älteren Patienten sind in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung):</p> <p><i>Ältere Patienten</i>  <i>Zur Anwendung von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Evidenz dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren erwachsenen Patienten erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Wegen altersbedingter Veränderungen, wie z. B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe besondere Vorsicht geboten.</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Pharmakokinetische Eigenschaften):  <u>Ältere Patienten</u></p> <p><i>Eine populationspharmakokinetische Analyse von Dolutegravir, bei der Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen herangezogen wurden, zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Dolutegravir-Exposition.</i></p> <p><i>Für Patienten, die älter als 65 Jahre alt sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten zu Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin, vor.</i></p>	
<p>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</p> <p>(fehlende Informationen)</p>	<p>Informationen zur Anwendung von DTG/ABC/3TC bei Kindern und Jugendlichen ist in den Abschnitten 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung):  <u>Kinder</u>  <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.</i>  <i>Es liegen keine Daten vor.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):  <u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p><i>Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Effekten von Triumeq bei Kindern und Jugendlichen vor. Die einzelnen Bestandteile wurden bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) untersucht.</i></p> <p><i>Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten mit Dolutegravir als Einzelpräparat, das in Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) angewendet wurde, traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.</i></p>	Keine



Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Die Einzelpräparate von Abacavir und Lamivudin wurden separat untersucht und als duales Nukleosid-Hintergrundregime in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten HIV-infizierten pädiatrischen Patienten angewendet (die Daten zur Anwendung von Abacavir und Lamivudin bei Säuglingen im Alter von unter drei Monaten sind begrenzt). Es traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Pharmakokinetische Eigenschaften):</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p><i>Die Pharmakokinetik von Dolutegravir bei 10 antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) zeigte, dass eine Dosierung von Dolutegravir 50 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren Dolutegravir-Exposition führte wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurde, die Dolutegravir 50 mg einmal täglich erhielten.</i></p> <p><i>Für Jugendliche, die eine tägliche Dosis von 600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin einnehmen, liegen nur begrenzt Daten vor. Die pharmakokinetischen Parameter sind mit denen vergleichbar, die bei Erwachsenen ermittelt wurden.</i></p>	
Langzeit-Sicherheit  (fehlende Informationen)	Keine Maßnahmen vorgeschlagen	Keine
Bindungsaffinität von DTG zu Melanocortin-Rezeptoren  (fehlende Informationen)	Keine Maßnahmen vorgeschlagen	Keine

1. Die Anwendung in der Schwangerschaft wird als mögliches Risiko von ABC betrachtet; für DTG sind noch keine ausreichenden Daten verfügbar.
2. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger/schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird als mögliches Risiko von ABC betrachtet. Für die Anwendung von DTG bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind keine Daten verfügbar.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Quelle für die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.4 wurde das bei der EMA eingereichte europäische Zulassungsdossier für Triumeq® herangezogen (Auszüge aus dem CTD Module 1.8.2 EU-Risk-Management-Plan). Daneben dienten die Anhänge zum EPAR einschließlich der deutschen Version der Fachinformation von Triumeq® als Quelle.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Fachinformation Triumeq 2014, ViiV Healthcare. (eingesehen am 3-9-2014)
2. European Medicines Agency (EMA) 2014, *European Public Assessment Report (EPAR) - Anhang II*, European Medicines Agency. (eingesehen am 29-7-2014)
3. European Union (EU) 2014, *European Union Risk Management Plan - Module 1.8.2*, European Union. (eingesehen am 29-7-2014)
4. European Medicines Agency (EMA) 2014, *European Public Assessment Report (EPAR) - Anhang IIIA: Patientenpass*, European Medicines Agency (EMA). (eingesehen am 29-7-2014)
5. ViiV Healthcare 2014, *Triumeq Abacavir Hypersensitivitätsreaktion (HSR) Schulungsmaterial*, ViiV Healthcare. (eingesehen am 9-7-2014)