



(20283) TRIUMEQ, ViiV Healthcare GmbH

Vergütung einer neuen Indikation von TRIUMEQ per 1. Juni 2024

1 Zulassung Swissmedic

TRIUMEQ wurde von Swissmedic zum ersten Mal per 8. Januar 2015 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

„TRIUMEQ ist indiziert zur Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, welche nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV keine dokumentierte oder klinisch vermutete Resistenz gegen einen der drei anti-retroviralen Wirkstoffe von TRIUMEQ aufweist.“

Das Arzneimittel wird seit dem 01. März 2015 (Aufnahmedatum in SL) in dieser Indikation vergütet.

Neu wurde TRIUMEQ von Swissmedic per 24. August 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

*„TRIUMEQ ist indiziert zur Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und **Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 14kg**, welche nicht antiretro-viral vorbehandelt sind oder bei denen HIV keine dokumentierte oder klinisch vermutete Resistenz gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von TRIUMEQ aufweist.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

Dolutegravir ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Integrase-Inhibitoren für die Behandlung einer Infektion mit HIV-1 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Die Effekte beruhen auf der Hemmung der viralen Integrase, welche bei der Virusvermehrung eine wichtige Rolle spielt.

Abacavir ist ein antiviraler Wirkstoff aus der Gruppe der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zur Behandlung von Infektionen mit dem HI-Virus. Die Eigenschaften beruhen auf der Hemmung des Enzyms Reverse-Transkriptase, welches virale RNA in DNA umschreibt und für die Virusvermehrung von zentraler Bedeutung ist.

Lamivudin ist ein antiviraler Wirkstoff aus der Gruppe der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zur Behandlung einer Infektion mit dem HI-Virus. Die Effekte beruhen auf der Hemmung des Enzyms Reverse Transkriptase, welches die virale RNA in DNA überführt und bei der Virusvermehrung von Bedeutung ist.

¹ [PharmaWiki - Triumeq](#)

Standard of Care

Die empfohlene Erstbehandlung der HIV-1-Infektion für pädiatrische Patienten ist die Therapie mit zwei NRTIs in Kombination mit einem INSTI, einem NNRTI oder einem geboosteten PI.

Die Wahl der Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem von der Verfügbarkeit altersgerechter Formulierungen, Einfachheit der Anwendung, dem Alter des Patienten, der früheren Medikamentenexposition mütterlicherseits oder präventiv, der Adhärenz und dem Schwangerschaftsrisiko bei Mädchen.

Ziel der ART-Kombination bei pädiatrischen Patienten ist es, eine virologische HIV-1-Suppression zu erreichen und aufrechtzuerhalten, die Immunfunktion zu erhalten beziehungsweise wiederherzustellen, die Arzneimitteltoxizität zu minimieren, Arzneimittelresistenzen zu verhindern und schließlich ein normales Wachstum und eine normale neurologische Entwicklung zu ermöglichen.

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin reicht 6 Studien ein. Das BAG sieht sich davon 2 Studien (gelb markiert) an, welche für die Beurteilung vorliegenden Dossiers wichtig sind:

Studie	Design	Patienten	Behandlung	Ergebnis	Referenz
NG114680	Bioäquivalenzstudie	Therapienativ	DTG/ABC/3TC (Triumeq) vs. DTG + ABC/3TC (Einzelsubstanzen)	Nachweis der Bioäquivalenz von Triumeq vs. Einzelkomponenten.	(Weller, 2014)
SINGLE N=833	RCT, Phase III, Open Label, Non-Inferiority	Therapienativ	DTG + ABC/3TC 1x täglich vs. EFV/TDF/FTC 1x täglich	Nichtunterlegenheit mit Hinweis auf höhere Wirksamkeit	(Wainsley, 2013)
FLAMINGO N=488	RCT, Phase III, Open Label, Non-Inferiority	Therapienativ	DTG + NRTI-Backbone 1x täglich (ABC/3TC oder TDF/FTC) vs. DRV/r + NRTI-Backbone 1x täglich (ABC/3TC oder TDF/FTC)	Nichtunterlegenheit mit Hinweis auf höhere Wirksamkeit	(Molina, 2015)
SPRING-2 N=411	RCT, Phase III, Open Label, Non-Inferiority	Therapienativ	DTG + NRTI-Backbone 1x täglich (ABC/3TC oder TDF/FTC) vs. RAL + NRTI-Backbone 1x täglich (ABC/3TC oder TDF/FTC)	Nichtunterlegenheit	(Raff, 2013)
ODYSSEY N=707	RCT, Phase III, Open Label, Non-Inferiority	Therapienative + Therapieerfahrene Kinder und Jugendliche	DTG + NRTI-Backbone vs. SoC PI oder NNRTI oder INSTI + NRTI-Backbone	Nichtunterlegenheit mit Hinweis auf höhere Wirksamkeit	(Turkova A., 2021)
IMPACT N=67	Phase III, Open Label, dose confirmation study	Therapienative & Therapieerfahrene Kinder <12 Jahre	6kg -12kg: 5mg DTG 60mg ABC 30mg 3TC (dispergierte Tablette) 12kg-40kg: 50mg DTG 600mg ABC 300mg 3TC (Filmtabletten)	Beide Dosierungen wurden gut vertragen und waren wirksam	(Brooks KM, 2023)

Tabelle 1: Eingereichte Studien der Zulassungsinhaberin

Studie 1

Turkova et al., Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children, N ENGL J MED 2021; 385:2531-43

Design

Offene, multizentrische, randomisierte, 96-wöchige Phase II/III Nichtunterlegenheitsstudie.

707 Kinder und Jugendliche, welche mindestens 14 kg wogen, wurden in der ODYSSEY-Studie eingeschlossen. Es wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Dolutegravir basierten antiretroviralen Therapie mit der Standardbehandlung bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen mit einer bekannten HIV-1 Infektion verglichen.

Die Studienteilnehmer wurden zufallsmäßig zugeteilt, um entweder Dolutegravir plus zwei NRTI's (Analog TRIUMEQ, =**Dolutegravir-Gruppe**) oder die Standardbehandlung mit einem NNRTI oder einem PI/b oder einem INSTI plus 2-3 NRTI's zu bekommen (=Standard of Care= **SoC-Gruppe**).

Die Charakteristika der Studienteilnehmer bei Studienbeginn waren in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das Alter der Teilnehmer betrug im Median 12,2 Jahre (Spanne von 2,9 bis 18,0) und das durchschnittliche Gewicht betrug 30,7 kg (Spanne 14,0 bis 85,0). Im Durchschnitt war die CD4-Zahl höher und die Viruslast geringfügig tiefer in der Gruppe mit der Standardtherapie als in der Dolutegravir-Gruppe.

Blutuntersuchungen zur Feststellung der Virenkonzentration wurden jeweils zum Zeitpunkt des Screenings, des Studienbeginns, sowie in den Wochen 4 und 12 und anschliessend alle 12 Wochen bis

zum Studienende durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Analyse hatte jeder Proband eine Behandlung über mindestens 96 Wochen erhalten. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 142 Wochen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien Gesamtstudie

- Kinder und Jugendliche älter als 28 Tage und jünger als 18 Jahre mit einem Gewicht von ≥ 3 kg
- Bestätigte HIV-1-Infektion
- Mädchen, die ihre Menstruation erreicht haben, mussten beim Screening und der Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und bereit sein, wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden, sofern sie sexuell aktiv waren.

Relevante Einschlusskriterien ODYSSEY A

- Geplanter Beginn einer 1L Antiretroviralen Therapie (ART)

Relevante Einschlusskriterien ODYSSEY B

- Geplanter Beginn einer 2L ART definiert entweder als: Wechsel von mindestens 2 antiretroviralen Medikamenten aufgrund eines Therapieversagens oder alleiniger Wechsel des dritten Wirkstoffs aufgrund eines Therapieversagens, sofern keine Mutationen vorhanden waren, die eine Resistenz NRTIs vermuten liessen
- Vorbehandlung mit max. einem früheren antiretroviralen Therapieschema. Substitution eines einzelnen Medikaments aufgrund von Toxizität, Vereinfachung, Änderungen der nationalen Leitlinien oder der Arzneimittelverfügbarkeit waren zulässig.
- Verfügbarkeit von mindestens einem NRTI mit voraussichtlich erhaltener Aktivität als «Backbone» Behandlung
- Viruslast ≥ 500 c/ml beim Screening oder innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening

Relevante Ausschlusskriterien Gesamtstudie

- Bekannte Allergien oder Kontraindikationen gegenüber Dolutegravir
- Bekannte Allergien oder Kontraindikationen gegenüber dem vorgeschlagenen verfügbaren NRTI-Backbone oder einem der vorgeschlagenen Standard-of-Care-Wirkstoffe.
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder instabiler Lebererkrankung
- Voraussichtliche Notwendigkeit einer Hepatitis-C- Therapie
- Schwangerschaft oder Frauen, die zum Zeitpunkt der Studie stillten
- Fehlende Sensibilität gegenüber Integrase-Inhibitoren oder mehr als zwei-wöchige Exposition gegenüber antiretroviralen Substanzen dieser Klasse

Intervention

ODYSSEY A:

In der Kohorte A wurden 311 therapienaive Probanden 1:1 in zwei parallele Gruppen randomisiert und erhielten entweder:

- Dolutegravir + 2 NRTIs (n=154) oder
- einen PI, einen NNRT oder einen INSTI plus 2-3 NRTIs (n=157) entsprechend eines aktuellen SoC.

ODYSSEY B:

In der Kohorte B wurden 396 therapieerfahrene Probanden 1:1 in zwei parallele Gruppen randomisiert und erhielten entweder:

- Dolutegravir + 2 NRTIs (n=196) oder
- einen PI, einen NNRT oder einen INSTI plus 2 NRTIs (n=200) entsprechend eines aktuellen SoC.

Beide Kohorten erhielten die Behandlung über eine Dauer von mindestens 96 Wochen.

Die Dosierung von Dolutegravir war dabei abhängig vom Gewicht der Probanden. Im Rahmen der Studie wurden die angewendeten Dosierungen pro Altersgruppe mehrfach aufgrund neuer Erkenntnisse angepasst. Ab einem Gewicht von mehr als 25kg betrug die empfohlene Dosierung seit März 2017 50mg Dolutegravir, die aktuell in Triumeq Filmtabletten enthalten ist.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war definiert als der Anteil der Teilnehmer mit klinischem oder virologischem Versagen der Behandlung nach 96 Wochen.

Dies wurde definiert als das erste Auftreten einer der folgenden Situationen:

- klinisches Versagen: Rückgang der Viruslast um weniger als 1 log₁₀ in Woche 24 (oder eine Viruslast von ≥50 Kopien pro Milliliter in Woche 24, wenn die Viruslast bei Studienbeginn <500 Kopien pro Milliliter) und eine Umstellung auf Zweit- oder Drittlinien-ART bei Behandlungsversagen,
- virologisches Versagen (definiert als zwei aufeinanderfolgende Viruslasten von ≥400 Kopien pro Milliliter, wobei die erste Viruslast in oder nach 36 Wochen gemessen wurde,
- eine neue oder wiederkehrendes erworbenes Immunschwächesyndrom «AIDS»,
- Tod aus beliebiger Ursache.

Es handelt sich bei dem primären Wirksamkeitsendpunkt um einen zusammengesetzten Studienendpunkt, bestehend aus den separaten Endpunkten «klinisches Versagen» und «virologisches Versagen»

Resultate primärer Endpunkt

Klinisches Versagen	Nach Woche 96 erfuhr in der Dolutegravir-Gruppe 14% (n=47) virologisches oder klinisches Versagen und in der SoC-Gruppe 22% (n=75).																																																																														
Virologisches Versagen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Dolutegravir no. of participants with treatment failure (estimated probability)</th> <th>Standard Care no. of participants with treatment failure (estimated probability)</th> <th>Difference in Proportion of Participants with Treatment Failure (95% CI)</th> <th>Noninferiority margin, overall</th> <th>Noninferiority margin for cohorts (A and B)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Wk 48</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>20 (0.06)</td> <td>42 (0.12)</td> <td>-0.06 (-0.10 to -0.02)</td> <td>-0.06 (-0.10 to -0.02)</td> <td>-0.06 (-0.10 to -0.02)</td> </tr> <tr> <td>ODYSSEY A</td> <td>9 (0.06)</td> <td>20 (0.13)</td> <td>-0.07 (-0.13 to -0.01)</td> <td>-0.07 (-0.13 to -0.01)</td> <td>-0.07 (-0.13 to -0.01)</td> </tr> <tr> <td>ODYSSEY B</td> <td>11 (0.06)</td> <td>22 (0.11)</td> <td>-0.05 (-0.11 to -0.004)</td> <td>-0.05 (-0.11 to -0.004)</td> <td>-0.05 (-0.11 to -0.004)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Wk 96</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>47 (0.14)</td> <td>75 (0.22)</td> <td>-0.08 (-0.14 to -0.03)</td> <td>-0.08 (-0.14 to -0.03)</td> <td>-0.08 (-0.14 to -0.03)</td> </tr> <tr> <td>ODYSSEY A</td> <td>15 (0.10)</td> <td>34 (0.22)</td> <td>-0.12 (-0.21 to -0.04)</td> <td>-0.12 (-0.21 to -0.04)</td> <td>-0.12 (-0.21 to -0.04)</td> </tr> <tr> <td>ODYSSEY B</td> <td>32 (0.16)</td> <td>41 (0.21)</td> <td>-0.05 (-0.12 to 0.03)</td> <td>-0.05 (-0.12 to 0.03)</td> <td>-0.05 (-0.12 to 0.03)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Wk 144</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>56 (0.17)</td> <td>87 (0.27)</td> <td>-0.09 (-0.16 to -0.04)</td> <td>-0.09 (-0.16 to -0.04)</td> <td>-0.09 (-0.16 to -0.04)</td> </tr> <tr> <td>ODYSSEY A</td> <td>19 (0.13)</td> <td>36 (0.25)</td> <td>-0.12 (-0.21 to -0.03)</td> <td>-0.12 (-0.21 to -0.03)</td> <td>-0.12 (-0.21 to -0.03)</td> </tr> <tr> <td>ODYSSEY B</td> <td>37 (0.21)</td> <td>51 (0.28)</td> <td>-0.08 (-0.16 to 0.01)</td> <td>-0.08 (-0.16 to 0.01)</td> <td>-0.08 (-0.16 to 0.01)</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	Dolutegravir no. of participants with treatment failure (estimated probability)	Standard Care no. of participants with treatment failure (estimated probability)	Difference in Proportion of Participants with Treatment Failure (95% CI)	Noninferiority margin, overall	Noninferiority margin for cohorts (A and B)	Wk 48						Total	20 (0.06)	42 (0.12)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	ODYSSEY A	9 (0.06)	20 (0.13)	-0.07 (-0.13 to -0.01)	-0.07 (-0.13 to -0.01)	-0.07 (-0.13 to -0.01)	ODYSSEY B	11 (0.06)	22 (0.11)	-0.05 (-0.11 to -0.004)	-0.05 (-0.11 to -0.004)	-0.05 (-0.11 to -0.004)	Wk 96						Total	47 (0.14)	75 (0.22)	-0.08 (-0.14 to -0.03)	-0.08 (-0.14 to -0.03)	-0.08 (-0.14 to -0.03)	ODYSSEY A	15 (0.10)	34 (0.22)	-0.12 (-0.21 to -0.04)	-0.12 (-0.21 to -0.04)	-0.12 (-0.21 to -0.04)	ODYSSEY B	32 (0.16)	41 (0.21)	-0.05 (-0.12 to 0.03)	-0.05 (-0.12 to 0.03)	-0.05 (-0.12 to 0.03)	Wk 144						Total	56 (0.17)	87 (0.27)	-0.09 (-0.16 to -0.04)	-0.09 (-0.16 to -0.04)	-0.09 (-0.16 to -0.04)	ODYSSEY A	19 (0.13)	36 (0.25)	-0.12 (-0.21 to -0.03)	-0.12 (-0.21 to -0.03)	-0.12 (-0.21 to -0.03)	ODYSSEY B	37 (0.21)	51 (0.28)	-0.08 (-0.16 to 0.01)	-0.08 (-0.16 to 0.01)	-0.08 (-0.16 to 0.01)
Time Point	Dolutegravir no. of participants with treatment failure (estimated probability)	Standard Care no. of participants with treatment failure (estimated probability)	Difference in Proportion of Participants with Treatment Failure (95% CI)	Noninferiority margin, overall	Noninferiority margin for cohorts (A and B)																																																																										
Wk 48																																																																															
Total	20 (0.06)	42 (0.12)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.06 (-0.10 to -0.02)	-0.06 (-0.10 to -0.02)																																																																										
ODYSSEY A	9 (0.06)	20 (0.13)	-0.07 (-0.13 to -0.01)	-0.07 (-0.13 to -0.01)	-0.07 (-0.13 to -0.01)																																																																										
ODYSSEY B	11 (0.06)	22 (0.11)	-0.05 (-0.11 to -0.004)	-0.05 (-0.11 to -0.004)	-0.05 (-0.11 to -0.004)																																																																										
Wk 96																																																																															
Total	47 (0.14)	75 (0.22)	-0.08 (-0.14 to -0.03)	-0.08 (-0.14 to -0.03)	-0.08 (-0.14 to -0.03)																																																																										
ODYSSEY A	15 (0.10)	34 (0.22)	-0.12 (-0.21 to -0.04)	-0.12 (-0.21 to -0.04)	-0.12 (-0.21 to -0.04)																																																																										
ODYSSEY B	32 (0.16)	41 (0.21)	-0.05 (-0.12 to 0.03)	-0.05 (-0.12 to 0.03)	-0.05 (-0.12 to 0.03)																																																																										
Wk 144																																																																															
Total	56 (0.17)	87 (0.27)	-0.09 (-0.16 to -0.04)	-0.09 (-0.16 to -0.04)	-0.09 (-0.16 to -0.04)																																																																										
ODYSSEY A	19 (0.13)	36 (0.25)	-0.12 (-0.21 to -0.03)	-0.12 (-0.21 to -0.03)	-0.12 (-0.21 to -0.03)																																																																										
ODYSSEY B	37 (0.21)	51 (0.28)	-0.08 (-0.16 to 0.01)	-0.08 (-0.16 to 0.01)	-0.08 (-0.16 to 0.01)																																																																										
Neu oder wiederkehrendes AIDS = WHO-Stufe 4 oder schwere WHO-Stufe 3	<p>Es wurden 10 (bei 8 Teilnehmern) neue oder wiederkehrende Ereignisse der WHO-Stufe 4 oder der schweren WHO-Stufe 3 oder Todesfälle in der Dolutegravir-Gruppe verzeichnet.</p> <p>In der SoC-Gruppe waren es 8 solche Ereignisse bei 8 Teilnehmern.</p> <p>Es wurde von 2 Todesfällen in der SoC-Gruppe während der Studiendauer berichtet.</p>																																																																														
Tod aus beliebiger Ursache																																																																															

Sekundäre Endpunkte

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des Gesamtcholesterinspiegels ab Baseline bis Woche 96.

Andere sekundäre Endpunkte waren virologische, immunologische und sicherheitsrelevante Endpunkte:

- Behandlungsversagen nach 48 Wochen
- Der Anteil der Teilnehmer mit einer Viruslast im Durchschnitt von weniger als 50 Kopien pro Milliliter oder weniger als 400 Kopien pro Milliliter nach 96 Wochen
- Die Veränderung der CD4-Zahl und des CD4-Lymphozytenanteils vom Ausgangswert bis zu 96 Wochen

- Der Anteil der Teilnehmer, bei denen neue Resistenzmutationen auftraten
- Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, neuer klinischer und unerwünschten Ereignisse des Grades 3 oder 4 und generell unerwünschten Ereignisse eines beliebigen Grades, die zu einer Änderung der Behandlung führten

Resultate sekundäre Endpunkte

Behandlungsversagen nach 48 Wochen	Dolutegravir-Gruppe: 6% SoC-Gruppe: 12%																																																																										
Der Anteil der Teilnehmer mit einer Viruslast im Durchschnitt von weniger als 50 Kopien pro Milliliter oder weniger als 400 Kopien pro Milliliter nach 96 Wochen	Der Anteil der Teilnehmer mit einer Viruslast von weniger als 50 Kopien pro Milliliter nach 96 Wochen: Dolutegravir-Gruppe: 81% SoC-Gruppe: 76% → Differenz 5% Der Anteil der Teilnehmer mit einer Viruslast von weniger als 400 Kopien pro Milliliter nach 96 Wochen: Dolutegravir Gruppe: 89% SoC-Gruppe: 86% → Differenz 3%																																																																										
Die Veränderung der CD4-Zahl vom Ausgangswert bis zu 96 Wochen	Dolutegravir Gruppe: 265 ± 17 SoC-Gruppe: 230 ± 17 → Differenz 35 CD4-Zellen/mm³																																																																										
Der Anteil der Teilnehmer, bei denen neue Resistenzmutationen auftraten	<p>Table 3. Genotypic Resistance with Dolutegravir-based ART and Standard Care.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">End Point</th> <th colspan="2">ODYSSEY A</th> <th colspan="2">ODYSSEY B</th> </tr> <tr> <th>Dolutegravir</th> <th>Standard Care</th> <th>Dolutegravir</th> <th>Standard Care</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Virologic failure by 96 wk — no./total no. (%)‡</td> <td>11/154 (7)</td> <td>30/157 (19)</td> <td>31/196 (16)</td> <td>40/200 (20)</td> </tr> <tr> <td>Resistance after virologic failure — no./total no. (%)‡</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Any drug class</td> <td>0/11</td> <td>28/29 (97)</td> <td>23/29 (79)</td> <td>36/40 (90)</td> </tr> <tr> <td>NRTI</td> <td>0/11</td> <td>18/29 (62)</td> <td>21/29 (72)</td> <td>31/40 (78)</td> </tr> <tr> <td>NNRTI</td> <td>0/11</td> <td>27/29 (93)</td> <td>22/29 (76)</td> <td>36/40 (90)</td> </tr> <tr> <td>Protease inhibitor</td> <td>0/11</td> <td>0/29</td> <td>2/29 (7)</td> <td>3/40 (8)</td> </tr> <tr> <td>INSTI</td> <td>0/11</td> <td>—</td> <td>4/22 (18)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Emerging resistance after virologic failure — no. (%)§</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Any drug class</td> <td>0</td> <td>21 (97)</td> <td>6 (22)</td> <td>6 (19)</td> </tr> <tr> <td>NRTI</td> <td>0</td> <td>13 (62)</td> <td>2 (8)</td> <td>3 (10)</td> </tr> <tr> <td>NNRTI</td> <td>—</td> <td>19 (88)</td> <td>—</td> <td>2 (100)</td> </tr> <tr> <td>Protease inhibitor</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>2 (5)</td> </tr> <tr> <td>INSTI¶</td> <td>0</td> <td>—</td> <td>4 (18)</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>* INSTI denotes integrase strand-transfer inhibitor, NNRTI nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor, and NRTI nucleoside (or nucleotide) reverse-transcriptase inhibitor. ‡ A total of 112 participants had a virologic end-point event by week 96 (defined as a confirmed viral load of ≥400 copies per milliliter after week 36 or a lack of virologic response by week 24 followed by a switch in ART); 5 participants had a virologic end-point event after meeting a clinical component of the composite primary end point. ‡ Major International AIDS Society (IAS) drug-resistance mutations were defined according to the 2019 update of the IAS drug-resistance mutations. Shown are the percentages of participants with resistance after virologic failure, among those with virologic failure by week 96 who had a post-treatment failure resistance test available for the drug class. (The integrase gene was not sequenced for the standard-care group.) § Among participants with virologic failure and exposure to the drug class, emerging resistance was estimated under an assumption of the same proportion of new resistance in participants with an available baseline resistance test and those without. ¶ Four participants had resistance to dolutegravir (Q148R in one participant, Q148K in one, G118RS in one, and G118RS and R263K in one).</p> <p>Es wurde keine Resistenz beobachtet bei Kindern und Jugendlichen, welche mit der Erstlinien-ART (Dolutegravir-Gruppe) behandelt wurden. Das Auftreten einer neuen INSTI-Resistenz wurde bei 4 (18%) Teilneh-</p>	End Point	ODYSSEY A		ODYSSEY B		Dolutegravir	Standard Care	Dolutegravir	Standard Care	Virologic failure by 96 wk — no./total no. (%)‡	11/154 (7)	30/157 (19)	31/196 (16)	40/200 (20)	Resistance after virologic failure — no./total no. (%)‡					Any drug class	0/11	28/29 (97)	23/29 (79)	36/40 (90)	NRTI	0/11	18/29 (62)	21/29 (72)	31/40 (78)	NNRTI	0/11	27/29 (93)	22/29 (76)	36/40 (90)	Protease inhibitor	0/11	0/29	2/29 (7)	3/40 (8)	INSTI	0/11	—	4/22 (18)	—	Emerging resistance after virologic failure — no. (%)§					Any drug class	0	21 (97)	6 (22)	6 (19)	NRTI	0	13 (62)	2 (8)	3 (10)	NNRTI	—	19 (88)	—	2 (100)	Protease inhibitor	—	—	—	2 (5)	INSTI¶	0	—	4 (18)	—
End Point	ODYSSEY A		ODYSSEY B																																																																								
	Dolutegravir	Standard Care	Dolutegravir	Standard Care																																																																							
Virologic failure by 96 wk — no./total no. (%)‡	11/154 (7)	30/157 (19)	31/196 (16)	40/200 (20)																																																																							
Resistance after virologic failure — no./total no. (%)‡																																																																											
Any drug class	0/11	28/29 (97)	23/29 (79)	36/40 (90)																																																																							
NRTI	0/11	18/29 (62)	21/29 (72)	31/40 (78)																																																																							
NNRTI	0/11	27/29 (93)	22/29 (76)	36/40 (90)																																																																							
Protease inhibitor	0/11	0/29	2/29 (7)	3/40 (8)																																																																							
INSTI	0/11	—	4/22 (18)	—																																																																							
Emerging resistance after virologic failure — no. (%)§																																																																											
Any drug class	0	21 (97)	6 (22)	6 (19)																																																																							
NRTI	0	13 (62)	2 (8)	3 (10)																																																																							
NNRTI	—	19 (88)	—	2 (100)																																																																							
Protease inhibitor	—	—	—	2 (5)																																																																							
INSTI¶	0	—	4 (18)	—																																																																							

mern beobachtet, welche in zweiter Linie eine Dolutegravir-basierte ART erhielten.

Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, neuer klinischer und unerwünschter Ereignisse des Grades 3 oder 4 und generell unerwünschter Ereignisse eines beliebigen Grades, die zu einer Änderung der Behandlung führten

Table 4. Safety End Points for the Comparison of Dolutegravir-based ART with Standard Care.^a

End Point	Total Population			ODYSSEYA			ODYSSEY B		
	Dolutegravir (N=350)	Standard Care (N=357)	Treatment Effect (95% CI)	Dolutegravir (N=154)	Standard Care (N=157)	Treatment Effect (95% CI)	Dolutegravir (N=196)	Standard Care (N=200)	Treatment Effect (95% CI)
Serious adverse event — no. of events (no. of participants)†	65 (35)	44 (40)	0.87 (0.55 to 1.36)	52 (23)	31 (27)	0.83 (0.48 to 1.46)	13 (12)	13 (13)	0.93 (0.42 to 2.04)
P value			0.53			0.52			0.86
Grade ≥3 adverse event — no. of events (no. of participants)†	113 (73)	132 (86)	0.83 (0.61 to 1.13)	80 (48)	62 (43)	1.13 (0.75 to 1.70)	33 (25)	70 (43)	0.54 (0.33 to 0.88)
P value			0.24			0.57			0.01
ART-modifying event — no. of events (no. of participants)†	6 (5)	17 (17)	0.29 (0.11 to 0.77)	4 (3)	8 (8)	0.35 (0.09 to 1.33)	2 (2)	9 (9)	0.22 (0.05 to 1.03)
P value			0.01			0.13			0.055
Mean change in total cholesterol from baseline to 96 wk — mg/dL†	-5.0±1.5	9.9±1.5	-15.1 (-19.0 to -11.1)	2.1±2.3	19.6±2.3	-17.5 (-23.9 to -11.1)	-10.5±1.8	2.8±1.8	-13.4 (-18.5 to -8.4)
P value			<0.001			<0.001			<0.001
Mean change in weight from baseline to 96 wk — kg‡	7.1±0.3	6.1±0.3	1.0 (0.3 to 1.7)	7.8±0.4	6.5±0.4	1.4 (0.2 to 2.5)	6.7±0.3	5.9±0.3	0.8 (-0.1 to 1.6)
P value			0.13			0.17			0.10
Mean change in BMI-for-age z score from baseline to 96 wk‡	0.24±0.04	0.11±0.04	0.13 (0.01 to 0.25)	0.36±0.07	0.20±0.07	0.17 (-0.03 to 0.36)	0.14±0.05	0.04±0.05	0.10 (-0.05 to 0.25)

^a Plus-minus values are means ±SD within the treatment groups. The mean changes in the continuous measures to 96 weeks were calculated with the use of normal regression with adjustment for baseline measure. Estimates are presented for the mean change in the total cholesterol level from a baseline level of 138.1 mg per deciliter (3.55 mmol per liter) in the total population, 134.3 mg per deciliter (3.45 mmol per liter) in the ODYSSEY A cohort and 141.1 mg per deciliter (3.65 mmol per liter) in the ODYSSEY B cohort; for the mean change in weight from baseline weights of 34.0 kg, 34.3 kg, and 33.6 kg, respectively; and for the mean change in the z score for the body-mass index (BMI) for age from baseline z scores of -0.7, -0.6, and -0.8, respectively. Comparisons of treatment groups are adjusted for all stratification factors and are presented for the dolutegravir group as compared with the standard-care group. Hazard ratios are shown for time-to-event analyses. Between-group differences in mean changes were calculated with the use of normal regression with adjustment for baseline measure and stratification factors.

† This secondary safety end point was specified in the protocol. Additional secondary end points are presented in the Supplementary Appendix.

‡ This end point was not a secondary end point that was specified in the protocol, but it was included in a planned analysis (see the statistical analysis plan) and is presented owing to data in adults that suggest an association of dolutegravir-based ART with excessive weight gain.

In der Dolutegravir-Gruppe hatten 10% der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und in der SoC-Gruppe waren es 11% der Teilnehmer. Fünf Personen (zwei in der Dolutegravir-gruppe und drei in der SoC-Gruppe) verstarben während der Studiendauer.

Studie 2

Weller et al., Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine Fixed-Dose Combination Tablet and the Effect of Food, J Acquir Immune Defic Syndr, Volume 66, Number 4, August 1, 2014

Design

Einzel-zentrische, randomisierte, zweiteilige, offene, crossover Bioäquivalenz-Studie bei **gesunden Erwachsenen**.

Ziel: Beurteilen der Bioäquivalenz zwischen der Fix-Kombination (1 Tablette, TRIUMEQ) aus drei verschiedenen Wirkstoffen (Dolutegravir 50mg, Abacavir 600mg, Lamivudin 300 mg) und einem Monopräparat (Dolutegravir 50mg) plus Fixkombination aus zwei verschiedenen Wirkstoffen (Abacavir 600mg und Lamivudin 300mg).

In Studienteil A wurden 62 Studienteilnehmer in zwei Gruppen randomisiert:

- Studienarm 1: Fix-Kombination aus drei Wirkstoffen «TRIUMEQ»
 - Studienarm 2: Dolutegravir Tablette plus eine Tablette aus Abacavir/Lamivudin
- Gemäss folgender Sequenz: (A→B oder B→A)

Die 2 Gruppen waren hinsichtlich ethnischer Herkunft, Geschlecht, Gewicht und Alter vergleichbar.

Im Studienteil B erhielten 12 freiwillige Probanden aus Studienteil A TRIUMEQ mit einer fettreichen Mahlzeit statt auf nüchternen Magen.

Wichtigste Einschlusskriterien

- Gesunde Erwachsene zwischen 18-55 Jahre
- Frauen: Körpergewicht ≥ 45 kg
- Männer: Körpergewicht ≥ 50 kg
- BMI zwischen 18.5 – 31 kg/m²
- Pre-Study-Screening von Alanin, Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Bilirubin
- Negativer Screening-Test für das HLA-B*5701 Allel.

Intervention

Teil A der Studie: Gesunde Erwachsene erhielten einmal täglich nüchtern (6h Nüchternheit) entweder eine Dreier-Fixkombination «TRIUMEQ» oder ein Monopräparat (Dolutegravir 50mg) plus Fixkombination aus zwei verschiedenen Wirkstoffen (Abacavir 600mg und Lamivudin 300mg).

Plasma wurde vor der Gabe abgenommen und nach 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 Stunden nach der Einnahme der Tablette/n. Anschliessend folgte eine Wash-out-Periode von mindestens 7 Tagen, in welcher die Probanden keine Substanzen erhielten. Im Anschluss erfolgte schliesslich dieselbe Prozedur mit der Darreichungsform, welche die Probanden zuvor nicht erhalten hatten.

Primärer Endpunkt

Bioäquivalenz

Zur Bewertung der Plasmakonzentrationen bzw. der Bioäquivalenz wurden für jede Substanz C_{max} (*maximale Plasmakonzentration*) sowie AUC (*Area under the curve*) ermittelt.

Die Werte wurden schliesslich durch die Berechnung eines 90% Konfidenzintervalls der Geometric Least Squares (GLS) – Durchschnittswerte miteinander verglichen. Gemäss Studienprotokoll wurde eine Bioäquivalenz erreicht, wenn die GLS-Durchschnittswerte sowie die obere und untere Grenze des jeweiligen 90% Konfidenzintervalls für sämtliche Parameter zwischen 0.8 und 1.25 lagen.

Nach Verabreichung der Dreier-Fixkombination mit einer fettreichen Mahlzeit waren die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir etwa 48 % höher für die AUC und 37 % höher für die Cmax im Vergleich zur Verabreichung im nüchternen Zustand.

Die Cmax von Abacavir war etwa 23 % niedriger, wenn es mit Nahrung verabreicht wurde.

Die pharmakologische Bioäquivalenz zwischen der Dreier-Fixkombination und der Vergleich-Kombination war in nüchternen Zustand vergleichbar. Siehe untenstehende Tabelle.

TABLE 2. Statistical Comparison of Plasma Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine PK Parameters for BE and Food Effect Assessment*

PK Parameter	BE Assessment			Food Effect Assessment		
	FDC Fasted GLS Mean (n = 62)	Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudine Fasted GLS Mean (n = 62)	Ratio of GLS Mean (90% CI)	FDC Fasted GLS Mean (n = 12)	FDC Fed GLS Mean (n = 12)	Ratio of GLS Mean (90% CI)
Dolutegravir						
AUC _{0-∞} , µg·h·mL ⁻¹	44.73	47.36	0.945 (0.889 to 1.0)	40.54	60.11	1.48 (1.36 to 1.62)
AUC _{0-t} , µg·h·mL ⁻¹	40.86	43.34	0.943 (0.888 to 1.0)	37.38	54.85	1.47 (1.35 to 1.60)
Cmax, µg/mL	2.44	2.54	0.961 (0.906 to 1.02)	2.25	3.08	1.37 (1.26 to 1.48)
Abacavir						
AUC _{0-∞} , µg·h·mL ⁻¹	13.92	14.51	0.960 (0.939 to 0.980)	12.96	12.0	0.926 (0.899 to 0.953)
AUC _{0-t} , µg·h·mL ⁻¹	13.90	14.48	0.960 (0.939 to 0.980)	12.94	11.96	0.924 (0.898 to 0.952)
Cmax, µg/mL	4.03	4.38	0.920 (0.867 to 0.977)	3.84	2.97	0.774 (0.662 to 0.905)
Lamivudine						
AUC _{0-∞} , µg·h·mL ⁻¹	12.75	13.12	0.972 (0.940 to 1.01)	12.08	12.61	1.04 (0.971 to 1.12)
AUC _{0-t} , µg·h·mL ⁻¹	12.30	12.81	0.960 (0.928 to 0.994)	11.61	12.18	1.05 (0.963 to 1.14)
Cmax, µg/mL	2.11	2.28	0.926 (0.885 to 0.968)	1.95	1.87	0.960 (0.879 to 1.05)

*Values are given as geometric mean.

AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{0-∞}, AUC extrapolated to infinity; GLS, geometric least squares.

Tabelle 2: Einfluss von Nahrung der drei Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik

In früheren Studien wurde bereits über den Einfluss der Nahrung bei der Einnahme von Dolutegravir und Abacavir berichtet. Die Werte aus dieser Studie sind vergleichbar mit jenen Werten aus früheren Studien. Somit kann die fixe Dreierkombination wie im Beipackzettel angegeben mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Sekundäre Endpunkte

Verträglichkeit

Neben der Beurteilung der Pharmakokinetik erfolgte auch eine Beurteilung der Verträglichkeit. Insgesamt erhielten 66 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Bei 18% der Probanden wurden nach Verabreichungen der Dreier-Fixkombination Nebenwirkungen dokumentiert respektive bei 28% der Probanden, die eine separate Verabreichung erhielten.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren dabei Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Nebenwirkungsprofile waren insgesamt vergleichbar, es kam jedoch unter der separaten Verabreichung häufiger zu Übelkeit (15% vs. 10%). Schwerwiegende Ereignisse oder Ereignisse ≥ Grad 3 wurden nicht dokumentiert. In einem Fall kam es aufgrund von Erbrechen nach Verabreichung der FDC zu einem Studienabbruch.

Drug-Related AEs†	Dolutegravir +	
	FDC (n = 65)	Abacavir/Lamivudine (n = 65)
Any drug-related AE	12 (18)	18 (28)
Nausea	10 (15)	18 (28)
Headache	2 (3)	4 (6)
Abdominal pain	0	1 (2)
Emesis	1 (2)	0
Dizziness	1 (2)	0
Feeling hot	0	1 (2)

Values are given as n (%).
 *No AEs were reported in part B.
 †Occurring in 2 or more subjects in any treatment group.

Abbildung 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Studienteil A

In Studienteil B kam es bei keinem der Teilnehmer zu einem unerwünschten Ereignis bei Verabreichung der Dreier-Fixkombination.

Fazit

Die Bioäquivalenz zwischen TRIUMEQ und den Einzelsubstanzen (DTG plus ABC/3TC) ist in nüchternem Zustand gegeben. Die Beurteilung der Wirksamkeit von TRIUMEQ durch die Einzelsubstanzen ist in nüchternem Zustand gewährleistet.

Bei der Verabreichung von TRIUMEQ als Dreier-Fixkombination mit einer fettreichen Mahlzeit kam es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von DTG und einer Erniedrigung der Plasmakonzentration von Abacavir. Die Frage der Bioäquivalenz ist in gesättigtem Zustand nicht abschliessend beurteilbar.

Die Daten zur Verträglichkeit sind nicht sehr aussagekräftig, da nicht verblindet wurde und wenig Patienten an der Studie teilnahmen.

Sicherheit / Verträglichkeit

Übersetzt aus dem Clinical Overview:

*«Die Sicherheitsprofile der drei Komponenten in TRIUMEQ sind bereits ausführlich in den Fachinformationen der zugelassenen Produkte beschrieben [siehe EPIVIR, KIVEXA, TIVICAY, TRIUMEQ und ZIAGEN]. Bei der Anwendung von Triumeq Tabletten und Triumeq DTs (Schmelztabletten) **bei pädiatrischen Patienten ≥ 14 kg sind keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken zu erwarten, die über die einzelnen Bestandteile oder die Kombination hinausgehen. Daher werden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken zur Aufnahme in die überarbeitete Kennzeichnung von Triumeq vorgeschlagen.**»²*

Fachinformation TRIUMEQ

Die klinischen Sicherheitsdaten zu Triumeq sind begrenzt. Die unerwünschten Wirkungen, die in einer Analyse der gepoolten Daten aus klinischen Studien der Phasen IIb bis IIIb erfasst wurden, **waren allgemein im Einklang mit den Profilen der unerwünschten Wirkungen der Einzelkomponenten Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin.**

Es wurden jedoch im Rahmen der Kombinationstherapie die folgenden behandlungsbedingten häufigen unerwünschten Wirkungen beobachtet, die für keine der Einzelkomponenten in der jeweiligen Fachinformation genannt werden:

- Gastrointestinale Störungen: geblähter Bauch, gastroösophageale Refluxerkrankung, Dyspepsie.
- Störungen des Nervensystems: Schläfrigkeit.
- Psychiatrische Störungen: Alpträume und Schlafstörungen.
- Stoffwechsel und Ernährungsstörungen: Hypertriglyzeridämie und Hyperglykämie.

Ausserdem wurden Müdigkeit und Schlaflosigkeit häufiger mit DTG + ABC/3TC als mit den Einzelkomponenten beobachtet. Die Häufigkeitskategorie für Müdigkeit und Schlaflosigkeit war «sehr häufig» unter der Kombinationstherapie (gegenüber «häufig» für jede Einzelkomponente bzw. für Dolutegravir).

Für keine der beobachteten unerwünschten Wirkungen bestand bezüglich Schweregrad ein Unterschied zwischen der Kombination und den Einzelkomponenten.»

Nachfolgend sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen für Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit des Auftretens aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$ und $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10'000$), einschliesslich Einzelfälle.

² Clinical Overview

System-organklasse	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Gelegentlich: Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie Sehr selten: Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA)
Störungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Immun-Rekonstitutionssyndrom (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)	Häufig: Überempfindlichkeit (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		Häufig: Anorexie	
Psychiatrische Störungen	Häufig: Schlaflosigkeit, anomale Träume, Depression, Angst Gelegentlich: Suizidgedanken oder Suizidversuch (im Speziellen bei Patienten mit einer Depression oder psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte)		
Störungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen (14%) Häufig: Schwindelgefühl	Häufig: Kopfschmerzen	Häufig: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit Sehr selten: Fälle von peripherer Neuropathie (oder Parästhesie) sind berichtet worden
Atmungsorgane			Häufig: Husten, nasale Symptome
Gastrointestinale Störungen	Sehr häufig: Übelkeit (17%), Durchfall (17%) Häufig: Erbrechen, Flatulenz, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Bauchbeschwerden	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall Selten: Pankreatitis, aber ohne sicheren kausalen Zusammenhang mit Abacavir	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch oder Krämpfe, Durchfall Selten: Erhöhung der Serum-Amylase, Fälle von Pankreatitis sind beschrieben worden
Funktionsstörungen der Leber und der Galle	Gelegentlich: Hepatitis Selten: akutes Leberversagen mit Lebertransplantation bis hin zu Todesfällen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)*		Gelegentlich: Vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (AST, ALT) Selten: Hepatitis
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag, Pruritus	Häufig: Hautausschlag (ohne systemische Symptome) Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	Häufig: Hautausschlag, Alopezie
Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen	Gelegentlich: Arthralgie*, Myalgie*		Häufig: Gelenkschmerzen, Muskelstörungen Selten: Rhabdomyolyse
Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle	Häufig: Müdigkeit	Häufig: Fieber, Lethargie, Müdigkeit	Häufig: Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber
Untersuchungen	Gelegentlich: Gewichtszunahme*		

Abbildung 2: Unerwünschte Wirkungen der Einzelkomponenten von Triumeq gemäss den Erfahrungen aus klinischen Studien und nach der Markteinführung aus der Fachinformation

Medizinische Leitlinien

European AIDS Clinical Society (EACS) Leitlinien, Oktober 2023³

Einleitung einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen

«Wir empfehlen die Einleitung einer ART bei allen Kindern und Jugendlichen, bei denen eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde, unabhängig von Alter, klinischem Stadium, CD4-Zahl und Viruslast.»

Initiale und alternative Kombinations-Schemata für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene, welche HIV-Therapie-naiv sind (siehe untenstehende Tabelle).

³ [guidelines-12.0.pdf \(eacsociety.org\)](https://www.eacsociety.org/guidelines-12.0.pdf)

Table 1. Preferred and Alternative First Line Options in Children and Adolescents

Age	Backbone		Anchor drug (in alphabetical order)	
	Preferred	Alternative	Preferred	Alternative
0 - 4 weeks	ZDV ⁽ⁱⁱ⁾ + 3TC ABC ⁽ⁱⁱ⁾ + 3TC	-	LPV/r ^{(ii)(iv)} NVP ^(iv)	RAL ^(iv)
4 weeks - 3 years	ABC ⁽ⁱⁱ⁾ + 3TC ^(v) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	ZDV ⁽ⁱⁱ⁾ + 3TC ^(vii) TDF ^(ix) + 3TC	BIC ^(x) DTG ^(xi)	LPV/r NVP RAL
3 - 6 years	ABC ⁽ⁱⁱ⁾ + 3TC ^(v) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	TDF ^(ix) + XTC ZDV + XTC	BIC ^(x) DTG ^(xi)	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL
6 - 12 years	ABC⁽ⁱⁱ⁾ + 3TC^(v) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	TDF ^(ix) + XTC	BIC ^(x) DTG^(xi)	DRV/r EFV EVG/c RAL
> 12 years	ABC ⁽ⁱⁱ⁾ + 3TC ^(v) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	TDF ^(ix) + XTC	BIC ^(x) DTG ^(xi)	DRV/b EFV ^(xii) RAL ^(xii) RPV ^(xiii)

Tabelle 3: Bevorzugte Erstlinienbehandlung und alternative Behandlungsoptionen bei allen Altersgruppen

Generelle Empfehlung

- *«Sofern verfügbar, sollte ein **Resistenztest zu Beginn** der Behandlung durchgeführt werden. Alle Erstlinientherapien umfassen derzeit **2 NRTIs** zusammen mit einem Medikament aus einer anderen Klasse (**Anker-Medikament⁴**).»*
- *Die **Überlegenheit von DTG** im Vergleich zu NNRTI oder PI/b wurde durch die ODYSSEY-Studie bewiesen.*
- *Wenn immer möglich sollen Erstlinien-Ankerarzneimittel mit hoher Resistenzbarriere ausgewählt werden wegen Adhärenzschwierigkeiten in dieser Population.*
- *Eine duale Therapie als Erstlinientherapie wird außerhalb des klinischen Settings nicht empfohlen, aber DTG plus 3TC kann nach Rücksprache in Betracht gezogen werden.»*

Zusätzliche Berücksichtigungen bei pädiatrischen Patienten

- *«Es ist zu beachten, dass diese Leitlinien gelegentlich Empfehlungen für den Einsatz von antiretroviralen Arzneimitteln außerhalb der europäischen Zulassung enthalten.*
- *Die lokalen Richtlinien für den Einsatz von antiretroviralen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen sollten befolgt werden.*
- *Die Therapietreue ist der Schlüssel zum Erreichen und Aufrechterhalten einer viralen Suppression. Die Therapietreue sollte vor Beginn der ART t und bei allen Besuchen unterstützt und bewertet werden.*
- *Obwohl in obenstehender Tabelle Altersgrenzen verwendet werden, ist zu beachten, dass bei der Zulassung von antiretroviralen Arzneimitteln bei Kindern das Gewicht und das Alter berücksichtigt werden.»*

Wie in obenstehender Tabelle ersichtlich, werden bei **therapienaiven** Kindern im Alter zwischen 6-12 Jahren, als bevorzugte Erstlinienbehandlung die **duale Kombination von ABC und 3TC empfohlen. Als Ankermedikament wird unter anderem DTG empfohlen. Diese 3 Wirkstoffe ABC, 3TC und DTG sind in TRIUMEQ enthalten.**

Wichtig:

- **ABC sollte nicht bei HLA-B*57:01-positiven⁵ Personen gegeben werden** (sofern ein Screening verfügbar ist).
- DTG ist ab 4 Wochen und 3 kg zugelassen. Wenn DTG für noch jüngere Alters- und Gewichtsgruppen zugelassen wird, kann es als bevorzugte Option aufgenommen werden. Dispergierbare

⁴ Als Ankermedikament bezeichnet man das dritte antiretroviral wirksame Arzneimittel.

⁵ Genetische Assoziationsstudien haben gezeigt, dass Träger der Variante B*57:01 im HLA-B Gen des Haupthistokompatibilitäts-Komplexes (MHC) ein stark erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen unter Abacavir haben. (Quelle Insepspital Bern)

ABC/3TC/DTG-Tabletten wurden kürzlich in Europa für Kinder zwischen 14 und 25 kg zugelassen.

Bei der Verschreibung von dispergierbarem ABC/3TC/DTG ist besondere Vorsicht geboten, da es **nicht bioäquivalent zu Filmtabletten ist**. DTG wurde mit einer **übermäßigen Gewichtszunahme** bei Erwachsenen in Verbindung gebracht, insbesondere in Kombination mit TAF. **Dies wurde in pädiatrischen und jugendlichen Beobachtungsstudien oder Versuchen noch nicht nachgewiesen, jedoch sollte die Möglichkeit eines solchen Zusammenhangs in Betracht gezogen werden.** Familien und junge Menschen sollten diesbezüglich beraten und das Gewicht sollte überwacht werden.

Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen, 30.06.2019⁶

Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie

*«Für die Initialtherapie soll eine Kombinationstherapie aus 2 NRTIs + 1 PI/r oder 2 NRTIs + 1 NNRTI oder **2 NRTIs plus 1 INI** gewählt werden. In randomisierten, kontrollierten Studien sind Kombinationstherapien aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTIs überlegen.»*

Empfehlungen für die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)-Kombination

*«Für die initiale ART bei Kindern wird eine Kombination von **Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC)** empfohlen, **sofern keine primären Resistenzen vorliegen oder es sich bei den zu behandelnden Patienten um Träger von HLA-B*5701 handelt**. Die PENTA-5-Studie zeigte die Überlegenheit hinsichtlich antiretroviraler Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Kombination gegenüber Zidovudin (ZDV) + 3TC. Generell ist bei Kombinationen mit ABC (z.B. ABC + 3TC oder ABC + ZDV) **trotz Ausschluss von HLA-B*5701, in einem sehr geringen Prozentsatz weiterhin eine Hypersensitivitätsreaktion möglich**, - entsprechend sind die Eltern und ggf. die Kinder und Jugendlichen aufzuklären. Eine einmal tägliche Medikamenteneinnahme bietet einen Vorteil bezüglich der Adhärenz.*

Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI)

*«**Dolutegravir (DTG)** ist auf der Basis vorliegender Studiendaten für HIV-infizierte Kinder ab 6 Jahren und einem Gewicht von 15 kg zugelassen. Nachdem in der Tsepamo-Studie Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen aufgetreten waren, deren Mütter bei Konzeption eine DTG-haltige ART eingenommen hatten, wird vor Anwendung in der Schwangerschaft gewarnt. **Dies ist bei der Planung einer ART bei Mädchen im gebärfähigen Alter zu berücksichtigen, vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und unter Therapie ist auf eine konsequente Verhütung hinzuweisen.**»*

Fix-Dosiskombinationen

*«Die generelle Empfehlung für eine ART mit „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime bei Jugendlichen ist kontrovers in der Leitliniengruppe diskutiert worden. Fix-Dosiskombinationen mit einer einmal täglichen Medikamenteneinnahme bieten für HIV-Infizierte den Vorteil, durch eine Vereinfachung des Therapieregimes und **Reduktion der „Pillenlast“ eine Verbesserung der Adhärenz zu ermöglichen. Bedenken bestehen wie bei anderen Therapien auch hinsichtlich der Gefahr multipler Resistenzentwicklungen, wenn in der kritischen Phase der Pubertät ein sehr potentes „Single-Tablet-Regimen“ unregelmäßig eingenommen wird. Daten dazu fehlen derzeit noch.**»*

⁶ [048-0111 S2k antiretrovirale Therapie der HIV Infektion bei Kindern Jugendlichen 2019-12.pdf \(awmf.org\)](#)

	Alter	<4 Wochen	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre	≥6 - <12 Jahre	≥12 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/ NtRTIs	ZDV + 3TC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC TAF ^d + FTC
	3. Substanz	NVP LPV/r ^a RAL	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL	ATV/r DRV/r DTG ^e	ATV/r DRV/r DTG ^e EVG/COBI
Alternatives Regime	NRTIs	-	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	TDF + FTC
	3. Substanz		-		EFV LPV/r NVP	EFV LPV/r NVP RAL	EFV RAL RPV ^c

^a ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebensstage (reife Neugeborene); ^b wenn HLAB5701-Screening negativ; ^c RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; ^d TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; ^e bei Jugendlichen im gebärfähigen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden.
Abkürzungen: Abacavir: ABC; 3TC: Lamivudin; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DRV/r: COBI: Cobicistat; Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovir alafenamid; TDF: Tenofovir disoproxil fumarat; ZDV: Zidovudin.

Abbildung 3: Empfohlene Therapieregime (Initial und Alternativ) für verschiedene Altersklassen

Prinzipiell kommen ab dem Alter von 12 Jahren folgende Fix-Dosis Kombinationen in Betracht:

- ELV/Cobicistat /FTC/TAF (ab 12 Jahren und mindestens 35 kg), für Kinder ab 6 Jahren und mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizität ungeeignet sind.
- **DTG/ABC/3TC (ab 12 Jahren und mindestens 40 kg)**
- DRV/Cobicistat/FTC/TAF (ab 12 Jahren und mindestens 40 kg)
- FTC/TAF/Rilpivirin (RPV) (ab 12 Jahren und mindestens 35 kg, Viruslast <100'000 Kopien/ml)

Kinder zwischen 6-12 Jahren:

«Der bevorzugte INI ist DTG (höhere Resistenzbarriere, einmal tägliche Gabe).»

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

TRIUMEQ ist seit 2015 in der Schweiz eine etablierte Therapieoption bei einer HIV-1 Infektion bei Personen über 40kg.

Bei Kindern zwischen 25-40 kg sind die Möglichkeiten einer HIV-1 Therapie begrenzt. Die Wahl der Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem von der Verfügbarkeit altersgerechter Formulierungen, Einfachheit der Anwendung, dem Alter des Patienten, der früheren Medikamentenexposition mütterlicherseits oder präventiv, der Adhärenz und dem Schwangerschaftsrisiko bei Mädchen. Es gibt dementsprechend keine Standardtherapie für Kinder mit der man vergleichen könnte. Studien liegen hierfür keine vor.

Bei Erwachsenen liegt die SINGLE⁷ Studie vor, bei welcher TRIUMEQ mit EFV + TDF + FTC verglichen wurde.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von TRIUMEQ wurde bereits vollumfänglich bei den Einzelsubstanzen beurteilt.

EMA, EPAR Assessment Report

«Die Wirksamkeit von TRIUMEQ wurde umfänglich bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 40kg geprüft und beurteilt. Der Wirksamkeitsnachweis bei Kindern basiert auf einer PK-Brücke (Pharmakokinetik-Brücke), welche aus Daten von Erwachsenen stammen.»

⁷ Walmsey et. al.

Studie 1 zeigte eine überlegene Wirksamkeit der Dolutegravir-basierten ART im Vergleich zur Standardbehandlung **bei Kindern und Jugendlichen**, die mit der Erst- und Zweitlinien-ART begonnen haben.

Die Sicherheitsprofile der drei Komponenten in TRIUMEQ sind bereits ausführlich in den Fachinformationen der zugelassenen Produkte beschrieben [siehe EPIVIR, KIVEXA, TIVICAY, TRIUMEQ und ZIAGEN]. Bei der Anwendung von TRIUMEQ Tabletten bei pädiatrischen Patienten ≥ 25 kg sind keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken zu erwarten, die über die einzelnen Bestandteile oder die Kombination hinausgehen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

TRIUMEQ ist in der Schweiz aktuell als Filmtablette verfügbar und kassenzulässig. Eine Packung TRIUMEQ enthält dabei 30 Filmtabletten zu je 50mg Dolutegravir (als Dolutegravir Natrium), 600mg Abacavir (als Abacavir Sulfat) und 300mg Lamivudin. Entsprechend der Fachinformation wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25kg eine Dosierung von einer Tablette pro Tag empfohlen. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass eine Packung TRIUMEQ ausreichend für eine Therapiedauer von 30 Tagen ist. Dies entspricht einem jährlichen Bedarf von 12.17 Packungen TRIUMEQ. Da keine Dosisveränderungen empfohlen werden, ist zudem mit keinem Substanzverwurf zu rechnen. Grundsätzlich ist die Therapie mit TRIUMEQ zeitlich nicht begrenzt und als Dauertherapie ausgelegt.

Die Primärverpackung ist eine weiße High-Density-Polyethylen (HDPE) -Flasche, die mit einem kindersicheren Polypropylen-Verschluss verschlossen ist.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

«Triumeq ist indiziert zur Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 14kg, welche nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV keine dokumentierte oder klinisch vermutete Resistenz gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Triumeq aufweist.»

«In der Abgabekategorie A zugelassen.»

EMA, Product information

*“The use of Triumeq is **not recommended for patients with integrase inhibitor resistance**. This is because the recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily for adult patients with resistance to integrase inhibitors and there are insufficient data to recommend a dose of dolutegravir in integrase inhibitor resistant adolescents, children and infants.”*

*“Both **abacavir and dolutegravir are associated with a risk for hypersensitivity reactions (HSR)** (see section 4.8), and share some common features such as fever and/or rash with other symptoms indicating multi-organ involvement. Clinically it is not possible to determine whether a HSR with Triumeq would be caused by abacavir or dolutegravir. Hypersensitivity reactions have been observed more commonly with abacavir, some of which have been life-threatening, and in rare cases fatal, when not managed appropriately. **The risk for abacavir HSR to occur is high for patients who test positive for the HLA-B*5701 allele**. However, abacavir HSRs have been reported at a low frequency in patients who do not carry this allele. Therefore, the following should always be adhered to: - HLA-B*5701 status must always be documented prior to initiating therapy.”*

“Hypersensitivity reactions have been reported in of patients treated with dolutegravir in clinical studies, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Abacavir HSR has been well characterized through clinical studies and dur-

ing post marketing follow-up. **Symptoms usually appeared within the first six weeks (median time to onset 11 days)** of initiation of treatment with abacavir, **although these reactions may occur at any time during therapy**. Almost all HSR to abacavir will include fever and/or rash. Other signs and symptoms that have been observed as part of abacavir HSR are described in detail in section 4.8 (Description of selected adverse reactions), **including respiratory and gastrointestinal symptoms. Importantly, such symptoms may lead to misdiagnosis of HSR** as respiratory disease (pneumonia, bronchitis, pharyngitis), or gastroenteritis. The symptoms related to this HSR worsen with continued therapy and can be life-threatening. These symptoms usually resolve upon discontinuation of abacavir.

EMA, EPAR assessment report,

*“There is limited data on the acceptability of the FCTs (film-coated tablets) in children ≥ 25 and < 40 kg. The available DTs (dissolving tablets) cannot be administered to patients ≥ 25 kg as the relative doses (adjusted for bioavailability) of the separate components of the FDC (fix-dose combination) are not the same in the DT form compared to the FCT form. **Thus, there is no alternative formulation of this FDC for children who are unable to swallow the FCTs and there is a risk that some children may need to use monocomponents instead. Current guidelines for the management of HIV consider it a priority to make DTs available for young children living with HIV.**”*

EMA, Assessment report on group of extensions of marketing authorisation and an extension of indication variation, 15. Dezember 2022

*“**The extrapolation of efficacy and safety from adults to paediatric patients** is in accordance with regulatory practice in the field of HIV. The PD target is expected to respond in the same manner to similar plasma concentrations of the HIV antivirals in both adult and paediatric patients.*

There is slightly lower dosing of ABC and 3TC in paediatric patients weighing 20-25 kg compared to the individual components. However, the exposures are within in the same range as adult exposure and therefore not expected to be of concern.

The safety profile is well established in patients weighing at least 40 kg as well as the safety profile for each SEs (DTG, ABC, 3TC) for use in pediatric patients weighing at least 14 kg.”

*“The overall non-clinical and clinical data presented supports the efficacy and safety for the proposed FDC product in the sought indication. **The proposed doses of the combination of DTG/ABC/3TC in paediatric subjects are comparable to that seen in adults. There are still concerns regarding the acceptability of the FCT (film-coated-tablets) in children 6-11 years weighing ≥ 25 kg.** Regarding safety, since the data from IMPAACT 2019 study is limited, the safety assessment mainly relied on historical studies (part of the original Triumeq submission) for use in patients weighing at least 40 kg as well as those which supported recommendations of the single entities (DTG, ABC and 3TC) for use in paediatric patients weighing at least 14 kg. As Triumeq is not yet authorized for use in children the lack of safety data in this population is not unexpected. The safety profiles of the individual components and FDCs are already described in the approved product information. No additional safety concerns are proposed for inclusion in the revised Triumeq PI.”*

“Extrapolation of efficacy from adults to paediatric patients is in line with other HIV antivirals including the mono entities DTG, ABC and 3TC.”

*“**The overall benefit/risk balance of Triumeq is positive**, subject to the conditions stated in section ‘Recommendations’.”*

FDA, Label, Efficacy new patient population, Supplement 28

*“**TRIUMEQ and TRIUMEQ PD** are indicated for the treatment of HIV-1 infection in adults and in pediatric patients weighing at least 10 kg.”*

*“The clinical data supporting use of TRIUMEQ and TRIUMEQ PD in pediatric patients with HIV-1 infection weighing at least 10 kg is derived from the following previously conducted pediatric trials **using the individual components of TRIUMEQ and TRIUMEQ PD:***

- The safety and efficacy of once-daily **Abacavir and Lamivudine** were established with a randomized, multicenter trial (ARROW [COL105677]) in HIV-1–infected, treatment- naive subjects aged 3 months to 17 years with a first-line regimen containing abacavir and lamivudine, using either the combination of EPIVIR and ZIAGEN or EPZICOM.
- The safety, pharmacokinetics, and antiviral activity (efficacy) of **Dolutegravir** (TIVICAY and TIVICAY PD) were established through an ongoing, open-label, multicenter, dose-finding clinical trial (IMPAACT P1093), in which HIV-1–infected, treatment-naive or treatment-experienced, INSTI-naive, pediatric and adolescent subjects aged 4 weeks to <18 years and weighing at least 3 kg were treated with TIVICAY or TIVICAY PD plus optimized background therapy.
- Additional pharmacokinetics data were evaluated in 2 pharmacokinetic substudies in ODYSSEY, an ongoing open-label, randomized, non-inferiority trial to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetic parameters of TIVICAY or TIVICAY PD plus two NRTIs (mainly abacavir and lamivudine) compared with standard of care in HIV-1–infected pediatric subjects younger than 18 years.”

“Overall, the safety, and efficacy profile of TRIUMEQ and TRIUMEQ PD in pediatric patients is comparable to that observed in adults. There are no data available on the use of lamivudine in pediatric patients with renal impairment.”

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG, 25. Mai 2023

Fragestellung

«Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern bis < 12 Jahre mit einem Gewicht von mindestens 14 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.»

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b im Alter von 2 bis < 6 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir/Ritonavir oder ▪ Raltegravir oder ▪ Nevirapin oder ▪ Atazanavir/Ritonavir oder ▪ Darunavir/Ritonavir
2	therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion ^b im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir + Lamivudin oder Abacavir+ Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atazanavir/Ritonavir oder ▪ Darunavir/Ritonavir
3	therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion ^b im Alter von 2 bis < 12 Jahren	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.
b. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
DTG/ABC/3TC: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HLA: humanes Leukozytenantigen

Abbildung 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von DTG/ABC/3TC

Ergebnisse

«Für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/ABC/3TC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern bis < 12 Jahre mit einem Gewicht von mindestens 14 kg, die mit HIV infiziert sind, liegen für keine der 3 Fragestellungen geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.»

HAS, 08. Juni 2023

„Unter Berücksichtigung:

- der sehr begrenzten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten bei Kindern, die fast ausschließlich auf einer Extrapolation der bei Erwachsenen und Jugendlichen beobachteten Ergebnisse beruhen,
- der verfügbaren Daten (Phase-I/II-Studie) bei HIV-infizierten Kindern mit einem Körpergewicht von 25 kg bis unter 40 kg, die auf ein vergleichbares Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil wie bei Erwachsenen und Jugendlichen schließen lassen,
- seiner guten Verträglichkeit, seiner guten Schmackhaftigkeit und seiner einfachen Verabreichung (eine Einnahme ohne Zwang zur Nahrungsaufnahme),
- ist die Kommission wie bei Erwachsenen und Jugendlichen der Ansicht, **dass TRIUMEQ (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) 50 mg/600 mg/300 mg, Filmtablette keine Verbesserung des medizinischen Nutzens (ASMR V) im Vergleich zur separaten Einnahme der verschiedenen Bestandteile der Fixkombination bei HIV-1-infizierten Kindern mit einem Gewicht von mindestens 25 kg bis weniger als 40 kg, die nicht Träger des HLA-B*5701-Allels sind und deren Virus keine Resistenzmutation gegen Integrasehemmer und nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren aufweist, bietet.**

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Hierzulande ist es sehr selten, dass Kinder zwischen 7-11.5 Jahren (Alter vorliegendes Gesuch) mit HIV infiziert sind. Vertikale (Mutter-Kind-Übertragung) Transmissionen von HIV liegen gemäss Angaben des BAG unter 2% aller Ansteckungen in der Schweiz (Daten von 2009). Andere Risiken der HIV-Übertragung bei Kindern wie Geschlechtsverkehr, Drogenkonsum, Umgang mit infizierten Nadeln stuft das BAG bei dieser Altersklasse als gering ein. Genaue Angaben, wie viele Kinder im Alter zwischen 7-11.5 Jahren zurzeit in der Schweiz mit HIV infiziert sind, liegen dem BAG nicht vor.

Es ist zu bemerken, dass es langfristig gesehen zu einer Zunahme von HIV-infizierten Kinder in der Schweiz kommen könnte, falls Migrationsbewegungen aus Hochrisikoländern weiter zunehmen würden.

Alternativen für die Behandlung von HIV bei Kindern stehen in der Schweiz zur Verfügung. TRIUMEQ ist ein Kombinationspräparat aus drei Wirkstoffen. Die Monopräparate sind in der Schweiz erhältlich und gemäss Fachinformation zwischen 25-40 kg zugelassen (siehe Allg. Bemerkungen). Es gäbe also die Möglichkeit drei oder zwei (da Kombipräparate vorhanden) verschiedene Arzneimittel einzunehmen. Jedoch ist zu erwarten, dass die Adhärenz schlechter sein wird, wenn mehr als eine Tablette pro Tag eingenommen werden muss.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells:
Die Zulassungsinhaberin verzichtet auf 35% des voraussichtlichen Mehrumsatzes durch die neue Indikation. Aufgrund des von der Zulassungsinhaberin prognostizierten Gesamtumsatzes nach 24 Monaten erfolgt eine prozentuale Senkung des FAP über sämtliche Packungen.
- die Anwendung des Prävalenzmodells wird zudem mit der Auflage verknüpft, dass eine Rückvergütung von 35% der Mehreinnahmen und eine entsprechende weitere Preissenkung erforderlich werden, wenn die von der Zulassungsinhaberin einzureichende Gesamtumsatz (IQVIA Zahlen APO/SD/SPI) den prognostizierten Gesamtumsatz nach 24 Monaten überschreitet.,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Tabl. 50/600/300 mg, 30 Stk.	Fr. 995.94	Fr. 1'154.90

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 25 kg, welche nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV keine dokumentierte oder klinisch vermutete Resistenz gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Triumeq aufweist.“,

- mit folgender Auflage:
Auflage Prävalenzmodell: Die Änderung/Erweiterung der Indikation wird mit der Auflage verbunden, dem BAG bis spätestens am 31. Mai 2026 (Verfügungszeitpunkt + 2 Jahre) die Gesamtumsatzzahlen von TRIUMEQ Tabl. 50/600/300 mg, 30 Stk. (inkl. Mehrumsatz) einzureichen. Übersteigt der tatsächliche Gesamtumsatz den von der Zulassungsinhaberin prognostizierte Gesamtumsatz, verpflichtet das BAG die Zulassungsinhaberin zur Rückerstattung von 35% der erzielten Mehreinnahmen an die gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG und einer weiteren angemessenen Preissenkung.