

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/
Tenofoviralfenamid (Genvoya[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.01.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AM	Arzneimittel
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C/ COBI	Cobicistat
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP (CYP3A)	Cytochrom P450 (Cytochrome P450 3A)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
E/ EVG	Elvitegravir
EFV	Efavirenz
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
F/ FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HLGT	High Level Group Term
INI	Integrase-Inhibitor (Strangtransfer-Integrase-Inhibitor)
MD	Mittelwertdifferenz
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
PI	Protease-Inhibitor
POR	Peto Odds Ratio
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SBR	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (Stay on Baseline Regimen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STR	Single-Tablet-Regime
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid(fumarat) (entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid)
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
UE	Unerwünschtes Ereignis
W48/ W96	Woche 48/ Woche 96
ZN	Zusatznutzen
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried

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

Name:	Johannes Kandlbinder
Position:	Director Market Access & Reimbursement
Adresse:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried
Telefon:	+49 (0) 89 899890 80
Fax:	+49 (0) 89 899890 90
E-Mail:	<u>Johannes.Kandlbinder@Gilead.com</u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences International Ltd., UK
Anschrift:	Cambridge CB21 6GT Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Genvoya [®]
ATC-Code:	J05AR18

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

Genvoya[®] ist eine Fixkombination aus Elvitegravir (EVG; INI), Cobicistat (COBI; Booster), Emtricitabin (FTC; NRTI) und dem neuen Prodrug Tenofoviralfenamid (TAF; NRTI).

EVG inhibiert die virale Integrase und verhindert so den Einbau der HIV-DNA in das Wirtsgenom und damit die Replikation des Virus; zwei weitere INI mit unterschiedlichem Metabolismus sind verfügbar. Der CYP3A-Inhibitor COBI steigert die systemische Exposition von EVG.

Nach intrazellulärer Phosphorylierung werden NRTI bei der reversen Transkription (Umschreibung viraler RNA in provirale DNA) als falsche Substrate in die DNA-Kette eingebaut, induzieren deren Abbruch und verhindern so die Virusreplikation. Wie TDF ist TAF ein Prodrug der Wirksubstanz TFV, weist jedoch deutliche Vorteile auf: Anders als TDF wird TAF nicht im Plasma hydrolysiert, sondern erst in den CD4-Zellen in TFV umgewandelt: Systemische TFV-Plasmaspiegel sind unter TAF deutlich geringer als unter TDF; TAF erlaubt damit eine deutlich niedrigere Dosierung und Substanzexposition. Anders als freies TFV wird TAF nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, bei mindestens gleicher Wirksamkeit sind renale Nebenwirkungen wie unter TDF unter TAF kaum zu erwarten. Es gibt sechs weitere NRTI mit Unterschieden in Wirkung, Resistenz- und Nebenwirkungsprofil.

Weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen:

NNRTI inhibieren durch allosterische Hemmung die Reverse Transkriptase. PI inhibieren die Spaltung viraler Makromoleküle, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Entry-Inhibitoren inhibieren das Eindringen CCR5-troper Viren in die CD4-Zelle durch Bindung an CCR5-Korezeptoren oder blockieren die Fusion zwischen Virus und CD4-Zelle.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Genvoya[®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>	19. November 2015	A
<p>^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2:</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Genvoya bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 30 mL/min sollte keine Therapie mit Genvoya eingeleitet werden, da zur Anwendung von Genvoya bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Genvoya sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Genvoya nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Genvoya bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Auszug aus 5.1:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p><u>HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten</u></p> <p>In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Genvoya einmal täglich (n=866) oder Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) einmal täglich (n=867). Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85% waren männlich. 57% waren weiß, 25% farbige, 10% waren asiatischer und 19% hispanischer/ lateinamerikanischer Abstammung. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug $4,5 \log_{10}$ Kopien/mL (Spanne: 1,3–7,0), 23% der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/mL. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm³ (Spanne: 0–1.360), 13% hatten eine CD4-</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Zellzahl <200 Zellen/mm³. Genvoya erfüllte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf <50 Kopien/mL die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber E/C/F/TDF. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 Wochen sind in Tabelle 3 der Fachinformation aufgeführt. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn nach 48 Wochen betrug 230 Zellen/mm³ bei den mit Genvoya behandelten Patienten und 211 Zellen/mm³ bei den mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p=0,024).</p> <p><u>HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder Efavirenz (EFV)/ Emtricitabin (FTC)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF), FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder E/C/F/TDF auf Genvoya in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) HIV-1-infizierten Erwachsenen (n=1.436) untersucht. Die Patienten mussten durch ihre Ausgangstherapie seit mindestens 6 Monaten stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) und durften vor Studienbeginn kein HIV-1 aufweisen, das Resistenzmutationen gegenüber einem der Wirkstoffe von Genvoya hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Genvoya (n=959) oder dem Verbleib auf ihrem antiretroviralen Regime zu Studienbeginn (n=477) zugeteilt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21–77), 89% waren männlich, 67% waren weiß und 19% waren farbig. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm³ (Spanne: 79–1.951). Die Patienten wurden nach ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 42% der Patienten FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir), 32% der Patienten E/C/F/TDF und 26% der Patienten EFV/FTC/TDF. Die Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Genvoya war dem Verbleib auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts <50 Kopien/mL überlegen (Tabelle 4 der Fachinformation).</p> <p><u>HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Genvoya in einer offenen klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG}: 30–69 mL/min) untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung auf Genvoya seit mindestens 6 Monaten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL). Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26%) 65 Jahre oder älter waren. 79% waren männlich, 63% waren weiß, 18% waren farbig, 14% waren asiatischer und 13% hispanischer/ lateinamerikanischer Abstammung. Zu Studienbeginn hatten 80 Patienten (33%) eine eGFR_{CG} <50 mL/min und 162 Patienten eine eGFR_{CG} ≥50 mL/min. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 mL/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm³ (Spanne: 126–1.813). 48 Wochen nach der Umstellung auf Genvoya hatten 92% (222/242 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von <50 Kopien/mL. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zu einem virologischen Versagen.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya, im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 48-wöchiger Behandlung, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. Geringe Verbesserungen der Knochendichte wurden 48 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Genvoya festgestellt, verglichen mit der Beibehaltung des TDF-haltigen Behandlungsregimes.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Nierenfunktion</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 48-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen mittels der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate, Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Genvoya in einer offenen Studie bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht. Bei 50 Patienten, die 24 Wochen lang mit Genvoya behandelt wurden, betrug das mittlere Alter 15 Jahre (Spanne: 12–17). 44% waren männlich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren farbig. Zu Studienbeginn lag der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei 4,7 log₁₀ Kopien/mL, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm³ (Spanne: 95–1.110) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23% (Spanne: 7–45%). Insgesamt hatten 22% der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von >100.000 Kopien/mL. Nach 24 Wochen war die virologische Ansprechrate gegenüber Genvoya bei den nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Bei mit Genvoya behandelten Patienten erreichten 90% einen HIV-1-RNA-Wert von <50 Kopien/mL. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 24 bei 191 Zellen/mm³. Bei vier Patienten kam es bis Woche 24 zum virologischen Versagen; es gab keine Hinweise auf eine virologische Resistenz gegenüber Genvoya. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Genvoya eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit HIV 1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	Efavirenz (EFV) + Emtricitabin (FTC) + Tenofoviridisoproxil (TDF)
	Erwachsene mit HIV 1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten	Efavirenz (EFV) + Abacavir (ABC) + Lamivudin (3TC)
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV 1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV 1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten	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.

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Im Beratungsverfahren vom 16. März 2015 (Beratungsanforderung 2015-B-006) wurden für EVG/COBI/FTC/TAF folgende zVT festgelegt:

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation

Erwachsene:

- EFV + FTC + TDF oder EFV + ABC + 3TC

Jugendliche ab 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:

- EFV + ABC + 3TC

Die von Gilead Sciences vorgeschlagene zVT umfasste jeweils die vom G-BA festgelegte zVT, sowie für Erwachsene zusätzlich die Kombinationspartner Rilpivirin, Atazanavir/r, Darunavir/r, Dolutegravir, EVG/COBI und Raltegravir, und für Jugendliche zusätzlich den NRTI-Backbone FTC + TDF und die Kombinationspartner Atazanavir/r, Darunavir/r und Lopinavir/r.

Damit entsprechen die vom G-BA festgelegten zVT jeweils einer der von Gilead vorgeschlagenen zVT.

Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation

- Eine 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß Wortlaut der zVT ergibt sich eine individuelle ART aus Vorbehandlung und Umstellungsindikation: Zur adäquaten Individualisierung sind Patienten mit Umstellungsindikation auf eine Therapie entsprechend dieser Voraussetzungen umzustellen. Bei Patienten ohne Umstellungsindikation ist eine Umstellung zur Therapieindividualisierung nicht mehr notwendig – folglich entspricht hier die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie der festgelegten zVT.

Damit entspricht die vom G-BA festgelegte zVT der zVT, die von Gilead in der Beratungsanforderung vorgeschlagen wurde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

In den folgenden Auflistungen werden nur die Ergebnisse dargestellt, die als fazitrelevant eingestuft wurden (Details aller Ergebnisse siehe Modul 4A).

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

Zusatznutzen	Schaden ^a
Wirksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <u>Gesamt</u> OR: 1,75 [1,04; 2,96] (W48) OR: 1,35 [0,84; 2,18] (W96) <u>Kaukasisch</u> OR: 1,26 [0,61; 2,60] (W48) <u>Nicht-kaukasisch</u> OR: 2,64 [1,23; 5,68] (W48) <u>≤100.000 Kopien/mL</u> OR: 2,51 [1,30; 4,86] (W48) <u>>100.000 Kopien/mL</u> OR: 0,85 [0,35; 2,05] (W48) • Veränderung der CD4-Zellzahl <ul style="list-style-type: none"> <u>Gesamt</u> MD: 57,44 [27,80; 87,07]; SMD: 0,35 [0,16; 0,53] (W48) MD: 47,06 [12,08; 82,04]; SMD: 0,24 [0,06; 0,41] (W96) <u>>350 Zellen/μL</u> MD: 83,26 [41,85; 124,67]; SMD: 0,46 [0,23; 0,69] (W48) 	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen	Schaden ^a
Sicherheit	
<ul style="list-style-type: none"> • Therapieabbrüche aufgrund UE <u>Gesamt</u> POR: 0,55 [0,19; 1,61] (W48) OR: 0,35 [0,13; 0,94] (W96) <u>>350 Zellen/μL</u> POR: 0,21 [0,05; 0,85] (W48) OR: 0,20 [0,04; 0,90] (W96) <u>≤350 Zellen/μL</u> POR: 2,15 [0,42; 10,99] (W48) OR: 0,88 [0,19; 4,07] (W96) • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <u>Gesamt</u> OR: 0,61 [0,42; 0,89] (W48) OR: 0,60 [0,41; 0,87] (W96) • Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <u>Gesamt</u> OR: 0,54 [0,37; 0,78] (W48) OR: 0,58 [0,40; 0,83] (W96) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) <u>Gesamt</u> OR: 0,60 [0,41; 0,88] (W48) OR: 0,67 [0,46; 0,98] (W96) <u>Kaukasisch</u> OR: 0,45 [0,26; 0,76] (W48) <u>Nicht-kaucasisch</u> OR: 1,07 [0,57; 2,00] (W48) • Knochenfrakturen (HLGT) <u>Gesamt</u> POR: 0,73 [0,19; 2,76] (W48) OR: 1,21 [0,39; 3,74] (W96) <u>≥40 Jahre</u> POR: 0,07 [0,01; 0,998] (W48) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Erkrankungen (SOC) <u>Gesamt</u> kein Gesamtschätzer darstellbar (W48) OR: 1,29 [0,90; 1,83] (W96) <u>≤350 Zellen/μL</u> OR: 1,97 [1,15; 3,35] (W48) OR: 1,94 [1,07; 3,51] (W96)
<p>^a Für SUE besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/C/F/TAF, der theoretisch einen geringeren Nutzen in der Gesamtpopulation implizieren würde; aufgrund des fehlenden Zusammenhangs zwischen Intervention und Nebenwirkung ist ein Schaden hier jedoch medizinisch nicht ableitbar (Details siehe Modul 4A). Somit werden die Ergebnisse nicht dargestellt.</p> <p>Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und lediglich einem Hinweis auf Effektmodifikation wird der ZN auch für die nicht-signifikante Subgruppe – mit verringerter Wahrscheinlichkeit – abgeleitet.</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

Zusatznutzen	Schaden ^a
Wirksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> Virologisches Ansprechen <u>Gesamt</u> OR: 2,57 [1,52; 4,32] <u>USA</u> OR: 1,90 [0,99; 3,64] <u>Ex-USA</u> OR: 4,46 [1,78; 11,18] 	
Sicherheit	
<ul style="list-style-type: none"> UE Grad 3-4 <u>Gesamt</u> OR: 0,75 [0,52; 1,08] <u>Kaukasisch</u> OR: 0,61 [0,39; 0,94] Therapieabbrüche aufgrund UE <u>Gesamt</u> POR: 0,33 [0,13; 0,84] 	<ul style="list-style-type: none"> Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <u>Gesamt</u> OR: 1,82 [1,33; 2,49] <u>Männlich</u> OR: 2,06 [1,46; 2,90]
<p>^a Hinsichtlich gastrointestinaler Erkrankungen (SOC) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EVG/C/F/TAF bei Männern. Da gerade gastrointestinale Nebenwirkungen bei fast allen antiretroviralen AM zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören, sowie auch im Hinblick auf die Art und den Schweregrad der gastrointestinalen Ereignisse und den nur marginalen Unterschieden bei einzelnen, zudem noch teils gegenläufigen Symptomen wird die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt und es wird kein ZN oder Schaden abgeleitet.</p> <p>Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und lediglich einem Hinweis auf Effektmodifikation wird der ZN auch für die nicht-signifikante Subgruppe – mit verringerter Wahrscheinlichkeit – abgeleitet.</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	Ja
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten	Ja
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	Nein
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten	Nein
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das primäre Ziel einer ART ist die virologische Suppression und konsekutiv immunologische Rekonstitution; insbesondere frühes Ansprechen ist relevant und entsprechend bedeutsam sind die frühen Auswertungszeitpunkte. Nebenwirkungen sind direkt patientenrelevant und stellen in der ART durch ihren Einfluss auf die Adhärenz zudem auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

EVG/COBI/FTC/TAF ist der zVT sowohl virologisch als auch immunologisch und damit im Hinblick auf die primären Therapieziele statistisch signifikant überlegen. Virologisches Ansprechen zu Woche 48 ist der primäre Endpunkt in den vorgelegten Studien und ein Anstieg der CD4-Zellzahl ist unabhängig vom Immunstatus und damit auch bei immunologisch gesünderen Patienten klinisch bedeutsam. Da gerade diese Population den größten Anteil an Neueinstellungen ausmacht, ist die signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit >350 CD4-Zellen/ μ L zu Baseline besonders patientenrelevant.

Die UE-bedingte Therapieabbruchrate ist ein wichtiger Indikator für die Verträglichkeit: Hier zeigt sich ein Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF erst in verschiedenen Subgruppen – auch bei Patienten mit >350 CD4-Zellen/ μ L zu Baseline – und dann auch in der Gesamtpopulation.

Nebenwirkungsbedingte Vorteile von EVG/COBI/FTC/TAF zeigen sich deutlich bei belastenden ZNS-Nebenwirkungen, also Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wie Schwindel oder Kopfschmerzen, und psychiatrischen Erkrankungen (SOC) wie abnormen Träumen, Schlaflosigkeit oder Angst. Des Weiteren zeigen sich Vorteile bei Hauterkrankungen: Da gerade bei belastenden und zudem noch äußerlich sichtbaren Nebenwirkungen das Risiko für Nicht-Adhärenz mit potentieller Resistenzentwicklung und Krankheitsprogression besteht, ist der deutliche Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF bei Haut-assoziierten Nebenwirkungen (Kaukasier) umso bedeutsamer.

Ein weiterer Vorteil für EVG/COBI/FTC/TDF zeigt sich für Knochenfrakturen (HLGT) bei Patienten \geq 40 Jahren.

Ein Nachteil zeigt sich bei gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit <350 CD4-Zellen/ μ L zu Baseline. Gastrointestinale Symptome sind vor allem initial bei vielen antiretroviralen Arzneimitteln häufig; gerade Diarrhoe und Übelkeit sind dabei (nicht-) medikamentös sehr gut handhabbar und nur limitiert relevant – dies bestätigt der konstante Vorteil von EVG/COBI/FTC/TAF bei UE-bedingten Therapieabbrüchen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein statistischer Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF zeigt sich zwar bei den SUE, dieser ist allerdings hinsichtlich der Patientenrelevanz differenziert zu beurteilen: So wurden insgesamt rund 100 verschiedene SUE aus unterschiedlichen Systemorganklassen bei ebenso vielen Patienten diagnostiziert – häufigstes Symptom war eine Appendizitis bei nur neun Patienten. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation erscheint allein aufgrund der Vielzahl und Heterogenität der Ereignisse unwahrscheinlich: Sogar bei den quasi identischen Zwillingstudien G292-0104/-0111 zeigt sich keine relevante Überschneidung. Entsprechend wurden nur wenige Ereignisse als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt; ein statistisch signifikanter Unterschied besteht bei diesen nicht. Medizinisch plausibel kann also für SUE kein Nachteil abgeleitet werden.

Insgesamt wird hier für antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

EVG/COBI/FTC/TAF zeigt beim virologischen Ansprechen eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit im Vergleich zur unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie (SBR); dies zwar vor allem in der Subgruppe ex-USA (primär europäische Zentren). Allerdings ist diese Effektmodifikation in Anbetracht des numerischen Vorteils in beiden regionalen Subgruppen vermutlich untergeordnet relevant. Immunologisch ist EVG/COBI/FTC/TAF in dieser immunologisch gesunden Population nicht-unterlegen.

Bei der Bewertung der Verträglichkeit sind ein Selektions- (Ausgangstherapie war virologisch erfolgreich und gut verträglich, Nebenwirkungen treten jedoch gerade nach Beginn einer neuen Therapie regelhaft gehäuft auf) und ein Reporting Bias (offenes Studiendesign, verstärkte Eigenbeobachtung unter einer neuen Therapie) zu berücksichtigen, die sich eigentlich zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TAF auswirken sollten. Umso bemerkenswerter ist, dass sich für EVG/COBI/FTC/TAF deutliche Vorteile im Hinblick auf die Verträglichkeit vs. SBR zeigen: So besteht ein statistisch signifikanter Vorteil bei Therapieabbrüchen aufgrund UE und bei UE Grad 3-4 (Kaukasier).

Nachteile von EVG/COBI/FTC/TAF zeigten sich jeweils nur bei Männern bei Erkrankungen des Nervensystems (SOC; nur häufigerer, unspezifischer Kopfschmerz) und gastrointestinalen Erkrankungen (SOC). Letztere sind bei fast allen antiretroviralen Arzneimitteln initial häufig und zumeist mild. In Anbetracht von Inzidenz und Schweregrad der Einzelereignisse sowie nur marginaler Unterschiede bei einzelnen, teils gegenläufigen Symptomen (Diarrhoe vs. Obstipation), wird von keinem einheitlichen und damit medikationsspezifischen Effekt ausgegangen und die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt. Entsprechend zeigt sich für EVG/COBI/FTC/TAF hinsichtlich der UE-bedingten Therapieabbrüche sogar ein Vorteil.

Insgesamt wird hier für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

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

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

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

Das grundsätzliche Ziel der ART ist, durch Hemmung der HIV-Replikation und konsekutive dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der ART und die dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung, konsekutives Therapieversagen und Progression nachhaltig verhindern.

Die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind und deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen. EVG/COBI/FTC/TAF ist dabei unabhängig vom Behandlungsstatus, also sowohl bei nicht-vorbehandelten als auch bei vorbehandelten Patienten, zugelassen und kann gemäß Zulassung bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 30 mL/min eingesetzt werden; das Label umfasst damit auch Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung.

Die Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TAF sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bei einer ART muss die virologische Suppression kontinuierlich gewährleistet sein, um virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung, immunologisches Versagen und klinische Progression zu vermeiden. Trotz der vielfältigen verfügbaren Optionen ist der medizinische Bedarf nach wie vor erheblich: HIV-Infizierte weisen im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf. Diese sind bei HIV-Infizierten häufiger und Hauptursache für Mortalität und Morbidität. Sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Nebenwirkungen und Toxizitäten bei jungen Patienten als auch hinsichtlich der Funktionsbeeinträchtigungen und Komorbiditäten bei älter werdenden Patienten besteht großer Bedarf an wirksamen Substanzen mit günstigen Sicherheits-/Verträglichkeitsprofilen – insbesondere bei den NRTI: Rund 90% aller antiretroviral behandelten Patienten erhalten einen NRTI-Backbone – dem gegenüber stehen gerade aus dieser Substanzklasse derzeit nur zwei „State-of-the-Art“ Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Sicherheit zur Verfügung.

EVG/COBI/FTC/TAF besteht aus den bereits verfügbaren Substanzen EVG, COBI und FTC sowie dem neuen NRTI TAF – einer TDF-basierten, wichtigen Neuentwicklung mit verbessertem Sicherheitsprofil. Damit ist EVG/COBI/FTC/TAF das erste STR, das einen neuen, verbesserten Backbone in Kombination mit einem INI – einer in der klinischen Praxis höchst bedeutsamen Substanzklasse – enthält; EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine hochrelevante neue Therapieoption nicht nur für HIV-infizierte Erwachsene, sondern auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Jugendliche ≥ 12 Jahren und ≥ 35 kg dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Genvoya [®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen.	Therapienaive Patienten: 4.295 ^b 12.317 ^c Vorbehandelte Patienten: 11.552 ^b 44.520 ^c Gesamtpopulation: 15.847 ^b 56.837 ^c
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Diese Angabe berücksichtigt: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. ^c Diese Angabe berücksichtigt: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Genvoya [®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	4.295 ^b 12.317 ^c
		Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	11.552 ^b 44.520 ^c
		Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kein Zusatznutzen	- ^d
		Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kein Zusatznutzen	- ^d

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

^b Diese Angabe berücksichtigt:

- nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen.
- vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln.

^c Diese Angabe berücksichtigt:

- nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.
- vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.

^d Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	13.160,68 €	56.525.120,60 € ^b 162.100.095,56 € ^c
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten	13.160,68 €	152.032.175,36 € ^b 585.913.473,60 € ^c
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	13.160,68 €	- ^d

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten	13.160,68 €	- ^d
<p>^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>^b Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. <p>^c Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten. <p>^d Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt und entsprechend kann keine Angabe zu den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro erfolgen.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
208.557.295,96 € ^a
748.013.569,16 € ^b
<p>^a Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. <p>^b Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Genvoya [®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	56.525.120,60 € ^b 162.100.095,56 € ^c
		Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	152.032.175,36 € ^b 585.913.473,60 € ^c
		Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	- ^d
		Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	- ^d
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Diese Angabe berücksichtigt: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. ^c Diese Angabe berücksichtigt: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten. ^d Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt und entsprechend kann keine Angabe zu den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro erfolgen.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
208.557.295,96 € ^a
748.013.569,16 € ^b
^a Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. ^b Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	2.621,43 € +9.178,45 € <u>11.799,88 €</u>	50.680.484,60 € ^b 145.339.121,96 € ^c
				<u>14.147,89 €</u>	oder 60.765.187,55 € ^b 174.259.561,13 € ^c
		Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin		Erstes Jahr: 2.621,43 € +8.418,20 € +76,70 € <u>11.116,33 €</u>	Erstes Jahr: 47.744.637,35 € ^b 136.919.836,61 € ^c
				Folgejahre: 2.621,43 € +8.418,20 € <u>11.039,63 €</u>	Folgejahre: 47.415.210,85 € ^b 135.975.122,71 € ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten	Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.621,43 € +8.418,20 € +76,70 € <u>11.116,33 €</u>	- ^d
				Folgejahre: 2.621,43 € +8.418,20 € <u>11.039,63 €</u>	- ^d
	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten	Eine 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.	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Spanne: Erstes Jahr: 14.147,89 €- 34.074,25 €	Spanne: Erstes Jahr: 163.436.425,28 €- 393.625.736,00 € ^b 629.864.062,80 €- 1.516.985.610,00 € ^c
Folgejahre: 14.147,89 €- 33.814,25 €				Folgejahre: 163.436.425,28 €- 390.622.216,00 € ^b 629.864.062,80 €- 1.505.410.410,00 € ^c	
Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion			Spanne: Erstes Jahr: 11.116,33 €- 20.472,09 €	- ^d	
			Folgejahre: 11.039,63 €- 20.395,39 €	- ^d	
^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Diese Angabe berücksichtigt: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. ^c Diese Angabe berücksichtigt: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten. ^d Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren nicht gesondert aufgeführt und entsprechend kann keine Angabe zu den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro erfolgen.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. EVG/COBI/FTC/TAF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine ART das Risiko einer sexuellen HIV-Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

EVG/COBI/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da dies zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TAF führen kann: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Johanniskraut, Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, Midazolam (oral) und Triazolam.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion
- Lebererkrankung
- Blutfette und Blutzucker
- Mitochondriale Dysfunktion
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Opportunistische Infektionen
- Osteonekrose
- Nephrotoxizität
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit Nierenfunktionsstörung und mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance < 30 mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen. EVG/COBI/FTC/TAF sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance während der Behandlung auf unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden.

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung wurde EVG/COBI/FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF nicht erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Während der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF sollte deshalb eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. EVG/COBI/FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.