

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.05.2016

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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
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).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/co	Cobicistat
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
COBI	Cobicistat
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CrCl	Kreatinin-Clearance
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
MD	Mittelwertdifferenz
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
PI	Protease-Inhibitor
PI/b	Geboosterte Protease-Inhibitoren (Boosterung mit RTV oder COBI)
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
UACR	Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPCR	Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin
VerfO	Verfahrensordnung
W48/ W96	Woche 48/ Woche 96
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZN	Zusatznutzen
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:	Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Descovy [®]
ATC-Code:	J05AR17

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)

Descovy[®] ist ein fixkombinierter NRTI-Backbone aus den beiden nukleos(t)idalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF).

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 Tenofoviridisoproxil (TDF) ist TAF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir (TFV), weist jedoch gegenüber TDF deutliche Vorteile auf: TDF wird bereits im Plasma hydrolysiert und so entstehendes freies TFV wird nicht nur in die eigentlichen CD4-Zielzellen, sondern auch in renale Tubuluszellen aufgenommen. Anders als TDF wird TAF erst in den CD4-Zellen in TFV umgewandelt und da auch TAF selbst nicht aktiv in die Tubuluszellen transportiert wird, sind renale Nebenwirkungen wie unter TDF unter TAF bei mindestens gleicher Wirksamkeit kaum zu erwarten. Zudem ermöglicht die Formulierung von TAF eine deutlich niedrige Dosierung mit der entsprechend geringeren Substanzexposition.

Es gibt 6 weitere NRTI mit Unterschieden in Wirkung, Resistenz- und Nebenwirkungsprofil, sowie weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Kombinationspartner): Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren inhibieren durch allosterische Hemmung die Reverse Transkriptase. Protease-Inhibitoren 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
Descovy [®] wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	21. April 2016	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 Descovy 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 Descovy 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 Descovy eingeleitet werden, da zur Anwendung von Descovy bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Descovy 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 Descovy 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 Descovy nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Descovy 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 Descovy 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 Emtricitabin 200 mg und Tenofoviralfenamid 10 mg einmal täglich (n=866) oder Emtricitabin 200 mg plus Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg einmal täglich (n=867), jeweils in Kombination mit Elvitegravir 150 mg und Cobicistat 150 mg als Fixkombinationstablette. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18-76), 85% waren männlich. 57% waren weiß, 25% farbig, 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-Zellzahl < 200 Zellen/mm³. EVG/COBI/FTC/TAF erfüllte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf < 50 Kopien/mL die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 Wochen sind in Tabelle 4 auf Seite 8 der Fachinformation aufgeführt. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn nach 48 Wochen betrug 230 Zellen/mm³ bei den Patienten, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid erhielten, und 211 Zellen/mm³ bei den Patienten, die Emtricitabin und</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten ($p=0,024$). Die klinische Wirksamkeit von Descovy bei nicht vorbehandelten Patienten wurde auch in einer Studie mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Darunavir (800 mg) und Cobicistat als Fixkombinationstablette (DRV/COBI/FTC/TAF) erwiesen. In der Studie GS-US-299-0102 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit der Fixkombination DRV/COBI/FTC/TAF einmal täglich ($n=103$) oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat einmal täglich ($n=50$) zugeteilt. Die Anteile der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert im Plasma <50 Kopien/mL und <20 Kopien/mL sind in Tabelle 5 der Fachinformation aufgeführt.</p>		
<p><u>HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten</u></p>		
<p>In der Studie GS-US-311-1089 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat auf Descovy mit Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen ($n=663$) 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 Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Descovy ($n=333$) oder dem Verbleib auf ihrem Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat enthaltenden Regime zu Studienbeginn ($n=330$) zugeteilt. Die Patienten wurden nach der Klasse des dritten Wirkstoffs in ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zu Studienbeginn erhielten 46% der Patienten Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten PI und 54% der Patienten erhielten Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem nicht geboosterten dritten Wirkstoff. Die Behandlungsergebnisse der Studie GS-US-311-1089 bis Woche 48 sind in Tabelle 6 auf Seite 10 der Fachinformation dargestellt.</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 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen klinischen Studie untersucht, in der 242 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min) auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette umgestellt wurden. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung 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. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 mL/min, und 33% der Patienten hatten eine eGFR zwischen 30 und 49 mL/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm³ (Spanne: 126-1.813). 48 Wochen nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette 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 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat oder Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette, im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF oder Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat nach 48-wöchiger Behandlung, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie [DXA]-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. Geringe Verbesserungen der Knochendichte wurden 48 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf ein Emtricitabin und Tenofoviralfenamid enthaltendes Regime 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 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat oder Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat nach 48-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen mittels eGFR_{CG}, 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 Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen Studie bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: 12-17), 56% waren weiblich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren farbig. Zu Studienbeginn lag der mediane 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 48 Wochen erreichten 92% (46/50) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von <50 Kopien/mL, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm³. Bis Woche 48 wurde keine Entwicklung von Resistenzen gegenüber EVG/COBI/FTC/TAF festgestellt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Descovy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>		
<p>CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CrCl=Kreatinin-Clearance, DRV=Darunavir, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR_{CG}=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem 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 – Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten^b	FTC + TDF In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz [EFV] oder Rilpivirin [RPV] oder Dolutegravir [DTG] oder Elvitegravir [EVG] geboostert mit Cobicistat [EVG/co]) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion – Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten^b	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.

^b Für die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (antiretroviral nicht-vorbehandelt und antiretroviral vorbehandelt) wurden keine separaten zVT angefragt: Die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Adoleszenten wird hinsichtlich der Leitlinien-Empfehlungen zur antiretroviralen Initialtherapie den erwachsenen HIV-Infizierten teils gleichgestellt und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien nicht grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist per se eine individuelle antiretrovirale Therapie, so dass eine potentielle altersspezifische Individualisierung mit der generellen Festlegung einer individuellen zVT bereits abgebildet ist. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (RKI: <15 Jahre) liegt mit 200 Patienten zudem unter 1% der errechneten Zielpopulation und wie auch der G-BA anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der hier relevanten Patientenpopulation der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zu.

FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RKI=Robert Koch-Institut, TDF=Tenofoviridisoproxil, zVT=zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im Beratungsgespräch vom 08.10.2015 (2015-B-104) wurden für FTC/TAF folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) bestimmt:

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

- FTC + TDF oder Abacavir (ABC) + Lamivudin (3TC)

In Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche 3. Kombinationspartner (EFV oder RPV oder DTG) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden

Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT wird grundsätzlich gefolgt – ergänzend zu den vom G-BA festgelegten 3. Partnern wird der geboosterte Integrase-Inhibitor EVG/co berücksichtigt:

Grundsätzlich bewertungsrelevant sind Studien, die den NRTI-Backbone FTC/TAF mit FTC/TDF oder ABC/3TC vergleichen; für einen aussagekräftigen Vergleich ist dabei nur die Substanzgleichheit des 3. Partners in Prüf- und Vergleichsarm und nicht die Substanz als solche von methodischer Relevanz.

Gemäß klinischer Evidenz, welche Nichtunterlegenheit und bessere Verträglichkeit von EVG/co zeigt, und Leitlinien ist EVG/co als mindestens gleichwertig zu EFV zu bewerten. Während EVG/co fast ausnahmslos bevorzugt empfohlen und breit eingesetzt wird, wurde EFV in allen in 2015/2016 aktualisierten Leitlinien in die alternative Empfehlung degradiert und wird kaum mehr verordnet.

Zu den formalen Anforderungen an die zVT (VerfO) ist festzuhalten, dass EVG/co die Kriterien zur Festlegung der zVT erfüllt.

Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel [...].

Diese zVT beinhaltet die vom pU vorgeschlagenen zVT; entsprechend wird der Festlegung des G-BA gefolgt.

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)

Im Folgenden werden nur als fazitrelevant eingestufte Ergebnisse dargestellt (Details: Modul 4A). Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und lediglich einem Hinweis auf Effektmodifikation wurde der ZN auch für die nicht-signifikante Subgruppe – mit verringerter Wahrscheinlichkeit – abgeleitet.

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

Zusatznutzen	Schaden
Wirksamkeit	
<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen <u>Gesamt</u> OR: 1,25 [0,91; 1,73] (W48) OR: 1,12 [0,85; 1,47] (W96) <u>≤100.000 Kopien/mL</u> OR: 1,57 [1,06; 2,32] (W48) 	
Sicherheit	
<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE <u>Gesamt</u> OR: 0,96 [0,71; 1,31] (W48) OR: 0,73 [0,49; 1,10] (W96) <u>Kaukasisch</u> OR: 0,50 [0,27; 0,91] (W96) • Therapieabbrüche aufgrund UE <u>Gesamt</u> POR: 0,83 [0,38; 1,84] (W48) OR: 0,50 [0,23; 1,07] (W96) <u>≥200 Zellen/μL</u> OR: 0,39 [0,16; 0,94] (W96) • Nierenerkrankungen <u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</u> <u>Gesamt</u> OR: 0,66 [0,44; 1,00] (W48) 	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen	Schaden
<p>OR: 0,67 [0,48; 0,94] (W96)</p> <p><u><50 Jahre</u></p> <p>OR: 0,80 [0,53; 1,20] (W48)</p> <p>OR: 0,77 [0,53; 1,10] (W96)</p> <p><u>≥50 Jahre</u></p> <p>OR: 0,20 [0,06; 0,71] (W48)</p> <p>OR: 0,33 [0,12; 0,86] (W96)</p> <p><i>Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)</i></p> <p><u>Gesamt</u></p> <p>POR: 0,30 [0,08; 1,12] (W48)</p> <p>POR: 0,20 [0,06; 0,69] (W96)</p> <p><i>Nierenfunktionsstörungen</i></p> <p><i>eGFR_{CG}</i></p> <p><u>Gesamt</u></p> <p>MD: 4,67 [3,26; 6,09] (W48)</p> <p>MD: 6,07 [3,72; 8,42] (W96)</p> <p><u>Kaukasisch</u></p> <p>MD: 7,79 [5,49; 10,10] (W96)</p> <p><u>Nicht-kaukasisch</u></p> <p>MD: 3,73 [-0,09; 7,55] (W96)</p> <p><i>Strukturelle Nierenschädigungen</i></p> <p><i>UACR</i></p> <p><u>Gesamt</u></p> <p>MD: 1,84 [-3,75; 7,44] (W48)</p> <p>MD: -1,56 [-8,32; 5,12] (W96)</p> <p><u><50 Jahre</u></p> <p>MD: -1,05 [-5,11; 3,01] (W48)</p> <p><u>≥50 Jahre</u></p> <p>MD: -6,74 [-11,45; -2,04] (W48)</p> <p><i>UPCR</i></p> <p><u>Gesamt</u></p> <p>MD: -7,48 [-19,88; 4,91] (W48)</p> <p>MD: -23,6 [-39,06; -8,13] (W96)</p> <p><u><50 Jahre</u></p> <p>MD: -6,70 [-19,00; 5,59] (W48)</p> <p><u>≥50 Jahre</u></p> <p>MD: -29,20 [-52,74; -5,66] (W48)</p> <p>• Veränderungen Knochendichte/ Frakturen</p> <p><i>Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)</i></p> <p><u>Gesamt</u></p> <p>POR: 0,65 [0,31; 1,37] (W48)</p> <p>OR: 0,95 [0,51; 1,77] (W96)</p> <p><u><50 Jahre</u></p> <p>POR: 0,85 [0,38; 1,88] (W48)</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen	Schaden
<p><u>>50 Jahre</u> POR: 0,12 [0,02; 0,92] (W48)</p> <p><i>Osteoporose (PT)</i></p> <p><u>Gesamt</u> OR: 0,88 [0,40; 1,92] (W 48) OR: 0,73 [0,31; 1,69] (W 96)</p> <p><i>Osteopenie (PT)</i></p> <p><u>Gesamt</u> Signifikante Heterogenität (W 48) OR: 0,84 [0,55; 1,26] (W 96)</p> <p><i>Veränderungen Knochendichte</i></p> <p><i>%-Veränderung Knochendichte (Hüfte)</i></p> <p><u>Gesamt</u> MD: 2,18 [1,89; 2,48]; SMD: 0,69 [0,60; 0,79] (W48) MD: 2,49 [2,11; 2,86]; SMD: 0,65 [0,55; 0,74] (W96)</p> <p><i>%-Veränderung Knochendichte (Wirbelsäule)</i></p> <p><u>Gesamt</u> MD: 1,65 [1,36; 1,94]; SMD: 0,52 [0,43; 0,62] (W48) MD: 1,77 [1,13; 2,40]; SMD: 0,46 [0,33; 0,58] (W96)</p>	

Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

Zusatznutzen	Schaden
<i>Sicherheit</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Nierenerkrankungen <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i> <u>Gesamt</u> OR: 1,09 [0,68; 1,74] <i>Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)</i> <u>Gesamt</u> POR: 0,36 [0,06; 2,25] Nierenfunktionsstörungen <i>eGFR_{CG}</i> <u>Gesamt</u> MD: 5,52 [3,82; 7,22] Strukturelle Nierenschädigungen <i>UACR</i> <u>Gesamt</u> MD: -6,58 [-14,52; 1,37] <u>PI/b-Regime</u> 	<ul style="list-style-type: none"> Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <u>Gesamt</u> OR: 1,63 [1,16; 2,31] <u>PI/b-Regime</u> OR: 1,06 [0,59; 1,93] <u>Andere Regime</u> OR: 2,02 [1,32; 3,10]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen	Schaden
MD: 5,90 [-6,42; 18,22] <u>Andere Regime</u> MD: -9,96 [-19,54; -0,38] <i>Veränderung UPCR</i> <u>Gesamt</u> MD: -35,52 [-54,32; -16,72] <u>PI/b-Regime</u> MD: 0,00 [-38,28; 38,28] <u>Andere Regime</u> MD: -37,39 [-57,36; -17,42]	
<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen Knochendichte/ Frakturen <i>Knochenfrakturen</i> <u>Gesamt</u> POR: 1,73 [0,53; 5,70]	
<i>Osteoporose (PT)</i> <u>Gesamt</u> POR: 0,92 [0,36; 2,36]	
<i>Osteopenie (PT)</i> <u>Gesamt</u> OR: 0,67 [0,33; 1,37]	
<i>Veränderungen Knochendichte</i> <i>%-Veränderung Knochendichte (Hüfte)</i> <u>Gesamt</u> MD: 1,23 [0,90; 1,56]; SMD: 0,48 [0,35; 0,60]	
<i>%-Veränderung Knochendichte (Wirbelsäule)</i> <u>Gesamt</u> MD: 1,76 [1,36; 2,16]; SMD: 0,53 [0,41; 0,66]	

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	<i>Nicht-vorbehandelte Population</i>		
		Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene	Ja
		Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	Nein
	<i>Vorbehandelte Population</i>		
		Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene	Ja
		Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)	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 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 antiretroviralen Therapie (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 die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar. Gerade das renale Nebenwirkungsprofil ist dabei besonders wichtig: So ist die chronische Nierenerkrankung (CKD) eine der führenden nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten. Diese ist assoziiert mit erhöhter kardiovaskulärer und Gesamtmortalität und bei HIV-Infizierten zudem mit einer schnelleren Progression zu AIDS/ Tod. Zudem sind auch allgemeine Risikofaktoren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes bei den (älter werdenden) HIV-Infizierten häufiger. Die Vermeidung renaler Nebenwirkungen ist somit bei der lebenslangen ART allgemein und insbesondere bei den NRTI essentiell: So erhalten 90% aller behandelten HIV-infizierten Patienten eine NRTI-haltige Therapie – dem gegenüber stehen jedoch nur zwei „State-of-the-Art“-Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Langzeit-Sicherheit zur Verfügung.

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

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

Gerade im Hinblick auf das wichtigste Ziel einer ART – virologische Suppression – weist FTC/TAF direkte patientenrelevante Vorteile auf: So zeigt sich im Hinblick auf Virologisches Ansprechen eine statistisch signifikante Überlegenheit und damit eine nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung von FTC/TAF gegenüber der zVT.

Auch bei der Verträglichkeit weist FTC/TAF gegenüber der zVT signifikante Vorteile auf. Dies zeigt sich im Hinblick auf die Gesamtrate UE bei kaukasischen Patienten und nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl <200 Zellen/ μ L, vor allem jedoch in den Bereichen, die insbesondere auch bei einer chronischen und lebenslang therapiebedürftigen Infektion von großer Bedeutung für die Patienten sind: So weist FTC/TAF bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) signifikante Vorteile auf, die eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT darstellen. Damit konsistent zeigen sich klare Vorteile auch bei Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT) sowie den zudem erhobenen, in der Frühdiagnostik unerlässlichen Surrogatendpunkten zu Nierenfunktion (eGFR) und strukturellen Nierenschädigungen (Proteinurie); diese Surrogate basieren auf plausiblen biologischen Modellen und sind mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität assoziiert.

Bei Frakturen (HLGT&SMQ) ist FTC/TAF der zVT in der Gruppe der ≥ 50 -Jährigen statistisch signifikant überlegen. Konsistent hierzu zeigen sich für FTC/TAF signifikante Vorteile hinsichtlich der Knochendichte – dies sowohl bei der mittleren Veränderung als auch im Hinblick auf Knochendichte-Abnahme um $\geq 5\%$ abnahm, und die Anzahl der Patienten, deren klinischer Knochenstatus sich von normal zu Osteopenie/ Osteoporose verschlechterte. Hinsichtlich der Knochen entspricht FTC/TAF somit einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT.

Zusammengefasst weist FTC/TAF im Vergleich zur zVT deutliche Vorteile im Hinblick auf die Wirksamkeit und auch auf die Verträglichkeit – dies insbesondere renal und ossär – auf, gleichzeitig zeigen sich keine Nachteile der Therapie. Die Vorteile von FTC/TAF sind umso patientenrelevanter, als dass sie im Kontext einer lebenslangen Therapie bei renal und ossär per se kompromittierten HIV-Infizierten zum Tragen kommen. Da die zVT in der Initialtherapie breit eingesetzt wird, sind die Vorteile von FTC/TAF für die große Mehrheit der HIV-Patienten von Relevanz.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten wird für das zbAM daher ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

Bei einer Studie im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie wäre zu erwarten, dass die Umstellung von einer lange gewohnten und gut verträglichen auf eine neue Therapie zu einer höheren Rate an Nebenwirkungen führt. Daher ist besonders hervorzuheben, dass sich in dieser für FTC/TAF eigentlich ungünstigen Konstellation zwar eine höhere Rate unspezifischer Kopfschmerzen, ansonsten jedoch keinerlei Verträglichkeitsnachteile gegenüber der zVT zeigen.

Deutliche und wichtige Vorteile von FTC/TAF zeigen sich dabei auch in dieser Population im Hinblick auf Niere und Knochen: FTC/TAF weist im Vergleich zur zVT signifikante Vorteile hinsichtlich der Nierenfunktion und der Verbesserung der Proteinurie, dem Surrogat für strukturelle Nierenschädigungen, auf, die eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT darstellen. Es zeigen sich für FTC/TAF außerdem signifikante Vorteile hinsichtlich der Knochendichte – dies sowohl in Bezug auf die Veränderung, als auch hinsichtlich Knochendichte-Abnahme $\geq 5\%$ abnahm und der Anzahl der Patienten mit Verschlechterung des klinischen Knochenstatus von normal zu Osteopenie/Osteoporose. Insgesamt weist FTC/TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT auf.

Auch vor dem Hintergrund einer lebenslangen Therapie bei renal und ossär per se kompromittierten HIV-Infizierten wird für das zbAM für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten ein **Beleg für 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.

Der fixkombinierte NRTI-Backbone FTC/TAF wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind; FTC/TAF ist somit unabhängig vom Behandlungsstatus, also sowohl bei antiretroviral nicht-vorbehandelten als auch bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen. Von besonderer Bedeutung für die klinische Praxis ist die Tatsache, dass FTC/TAF als einziger fixkombinierter NRTI-Backbone gemäß Zulassung bis zu einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}; Kreatinin-Clearance) von ≥ 30 mL/min und damit auch bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden kann.

Die Zielpopulation für FTC/TAF sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und eine eGFR_{CG} ≥ 30 mL/min aufweisen.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um eine patientenindividuell optimale ART lebenslang sicherzustellen, ist der medizinische Bedarf an wirksamen Substanzen mit guter Langzeit-Verträglichkeit trotz vielfältiger verfügbarer Optionen noch immer erheblich: Zum einen ist die HIV-Infektion eine lebenslang therapiebedürftige chronische Infektion; zum anderen weisen HIV-Infizierte 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.

Die hierzu zwingend notwendige Bandbreite an verschiedenen Therapiealternativen ist insbesondere bei den breit eingesetzten NRTI nicht gegeben: Rund 90% aller antiretroviral behandelten Patienten werden mit NRTI behandelt – und gerade aus dieser Substanzklasse stehen derzeit nur zwei „State-of-the-Art“-Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Sicherheit zur Verfügung.

FTC/TDF wird derzeit bei rund 70% aller antiretroviral behandelten Patienten eingesetzt; der im Grunde einzige therapielimitierende Nachteil des Backbones liegt im renalen und ossären Nebenwirkungsprofil von TDF. FTC/TAF enthält anstelle von TDF den neuen NRTI TAF: TAF ist eine klinisch hochrelevante, TFV-basierte Neuentwicklung mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen verbesserten Sicherheitsprofil sowie deutlich geringerer Dosierung und Substanzexposition. Damit stellt FTC/TAF nicht nur für Patienten mit FTC/TDF-haltiger Therapie eine verbesserte neue Therapieoption dar, sondern auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Jugendliche ≥ 12 Jahren und ≥ 35 kg und deckt damit einen erheblichen therapeutischen Bedarf.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Descovy [®] wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Therapienaive Patienten: 4.295 ^b 13.126 ^c Vorbehandelte Patienten: 11.575 ^b 50.327 ^c Gesamtpopulation: 15.870 ^b 63.453 ^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. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Descovy [®] wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen	4.295 ^b 13.126 ^c
		Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Beleg für geringen Zusatznutzen	11.575 ^b 50.327 ^c
		Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kein Zusatznutzen	- ^d
		Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und 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. G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1				

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)

Für die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (antiretroviral nicht-vorbehandelt und antiretroviral vorbehandelt) wurde keine separate zVT angefragt: Die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Adoleszenten wird hinsichtlich der Leitlinien-Empfehlungen zur antiretroviralen Initialtherapie den erwachsenen HIV-Infizierten teils gleichgestellt und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien nicht grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist per se eine individuelle ART, so dass eine potentielle altersspezifische Individualisierung mit der generellen Festlegung einer individuellen zVT bereits abgebildet ist. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (RKI: <15 Jahre) liegt mit 200 Patienten zudem unter 1% der errechneten Zielpopulation und wie auch der G-BA anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der hier relevanten Patientenpopulation der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zu. Entsprechend wird im Folgenden die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt und es kann keine Angabe zu den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro erfolgen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	9.393,32 €	40.344.309,40 € 123.296.718,32 €
	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	9.393,32 €	108.727.679,00 € 472.737.615,64 €

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

^b Die Kosten erhöhen sich bei Kombination mit einem dritten Partner zur Abbildung eines antiretroviralen Regimes sowohl für das zbAM als auch für die zVT unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten dritten Partner (DTG, EFV und RPV) zu gleichen Teilen. Entsprechend werden hier nur die Kosten des zbAM FTC/TAF angegeben.

^c Diese Angabe berücksichtigt:

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

DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 ^a
149.071.988,40 €
596.034.333,96 € ^b

^a Die Kosten erhöhen sich bei Kombination mit einem dritten Partner zur Abbildung eines antiretroviralen Regimes sowohl für das zbAM als auch für die zVT unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten dritten Partner (DTG, EFV und RPV) zu gleichen Teilen. Entsprechend werden hier nur die Kosten des zbAM FTC/TAF angegeben.

^b Diese Angabe berücksichtigt:

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

DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Descovy [®] wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	9.393,32 €	40.344.309,40 € 123.296.718,32 €
		Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	9.393,32 €	108.727.679,00 € 472.737.615,64 €

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

^b Die Kosten erhöhen sich bei Kombination mit einem dritten Partner zur Abbildung eines antiretroviralen Regimes sowohl für das zbAM als auch für die zVT unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten dritten Partner (DTG, EFV und RPV) zu gleichen Teilen. Entsprechend werden hier nur die Kosten des zbAM FTC/TAF angegeben.

^c Diese Angabe berücksichtigt:

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

DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
149.071.988,40 €
596.034.333,96 € ^b

^a Die Kosten erhöhen sich bei Kombination mit einem dritten Partner zur Abbildung eines antiretroviralen Regimes sowohl für das zbAM als auch für die zVT unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten dritten Partner (DTG, EFV und RPV) zu gleichen Teilen. Entsprechend werden hier nur die Kosten des zbAM FTC/TAF angegeben.

^b Diese Angabe berücksichtigt:

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

DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Descovy [®] wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<u>9.178,45 €^b</u>	39.421.442,75 € 120.476.334,70 € ^{b,c}
		Abacavir/Lamivudin		Erstes Jahr: 8.418,20 € +76,60 € <u>8.494,90 €^b</u> Folgejahre: <u>8.418,20 €^b</u>	Erstes Jahr: 36.485.595,50 € 111.504.057,40 € ^{b,c} Folgejahre: 36.156.169,00 € 110.497.293,20 € ^{b,c}
	Descovy [®] wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	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.	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Spanne: Erstes Jahr: 13.808,23 € 34.074,25 € Folgejahre: 13.808,23 € 33.814,25 €	Spanne: Erstes Jahr: 159.830.262,25 € 394.409.443,75 € 694.926.791,21 € 1.714.854.779,75 € Folgejahre: 159.830.262,25 € 391.399.943,75 € 694.926.791,21 € 1.701.769.759,75 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<p>^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>^b Die Kosten erhöhen sich bei Kombination mit einem dritten Partner zur Abbildung eines antiretroviralen Regimes sowohl für das zbAM als auch für die zVT unter Berücksichtigung der vom G-BA genannten dritten Partner (DTG, EFV und RPV) zu gleichen Teilen. Entsprechend werden hier bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nur die Kosten der zbAM FTC/TDF und ABC/3TC angegeben. Bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten werden die Kosten kompletter Regime angegeben.</p> <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>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RKI=Robert Koch-Institut, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, zbAM=Zu bewertendes Arzneimittel, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

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. FTC/TAF sollte einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit 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.

Die gleichzeitige Anwendung von FTC/TAF mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin), Boceprevir, Telaprevir, Johanniskraut und anderen HIV-PI als Atazanavir, Lopinavir und Darunavir wird nicht empfohlen. FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TDF (als Fumarat), FTC, 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion
- Lebererkrankung
- Gewicht und metabolische Parameter
- Mitochondriale Dysfunktion
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Patienten mit mutiertem HIV-1
- Dreifache Nukleosidtherapie
- Opportunistische Infektionen
- Osteonekrose
- Nephrotoxizität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Eine Dosisanpassung von FTC/TAF 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 FTC/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von FTC/TAF bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen. FTC/TAF sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden.

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

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

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von FTC/TAF über Schwindelgefühl berichtet wurde.

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von FTC/TAF oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob FTC und TAF Auswirkungen auf Neugeborene/ Kinder haben. Daher sollte FTC/TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.