

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralaftanamid  
(Odefsey®)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
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.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 .....	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
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).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BR	Background Regimen
C	Cobicistat
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CrCl	Kreatinin-Clearance
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DTG	Dolutegravir
E	Elvitegravir
EFV	Efavirenz
eGFR <sub>CG</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
EVG	Elvitegravir
FDC	Fixdosiskombination
FTC/ F	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PI	Protease-Inhibitor
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
SBR	Stayed on Baseline Regimen
STR	Single-Tablet-Regime
TAF	Tenofoviralfenamid (entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid)
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir
TLOVR	Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens
TPV	Tipranavir
UE	Unerwünschtes Ereignis
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences International Ltd., UK
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid
<b>Handelsname:</b>	Odefsey®
<b>ATC-Code:</b>	J05AR19

*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)*

Odefsey® ist eine Fixkombination aus dem NNRTI Rilpivirin (RPV) und den NRTI Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF).

RPV bindet nicht-kompetitiv allosterisch an die virale Reverse Transkriptase, blockiert damit die katalytisch aktive Bindungsstelle für Nukleoside und verhindert so die Virusreplikation. FTC und TAF werden nach intrazellulärer Phosphorylierung bei der reversen Transkription als falsche Substrate in die DNA-Kette eingebaut, und verhindern die Virusreplikation über den Abbruch der Kette. 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 CD4-Zielzellen, sondern auch in renale Tubuluszellen aufgenommen. Anders als TDF wird TAF erst in den CD4-Zellen in TFV umgewandelt. 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 niedrigere Dosierung und entsprechend geringere Substanzexposition.

Neben NRTI und NNRTI stehen noch vier weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur HIV-Therapie zur Verfügung. INI inhibieren die virale Integrase und verhindern so den Einbau der HIV-DNA in das Wirtsgenom und die Replikation des Virus. PI inhibieren die Spaltung viraler Makromoleküle, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Entry-Inhibitoren inhibieren durch Bindung an CCR5-Korezeptoren das

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eindringen CCR5-troper Viren in die CD4-Zelle 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 <sup>a</sup>
<p>Odefsey<sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p>	21. Juni 2016	A
<p><sup>a</sup> Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><b>Auszug aus 4.2:</b> <i>Ältere Patienten</i> Eine Dosisanpassung von Odefsey bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). <i>Nierenfunktionsstörung</i> Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von <math>\geq 30</math> ml/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl <math>&lt; 30</math> ml/min sollte keine Therapie mit Odefsey eingeleitet werden, da zur Anwendung von Odefsey bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Odefsey sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). <i>Leberfunktionsstörung</i> Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung sollte Odefsey mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Odefsey nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Odefsey bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). <i>Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht <math>&lt; 35</math> kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><b>Auszug aus 5.1:</b> <i>Klinische Daten</i> Es gibt keine Daten zu Odefsey aus klinischen Studien mit HIV-1-infizierten Patienten. Die klinische Wirksamkeit von Odefsey wurde in Studien mit Emtricitabin+Tenofoviralfenamid, verabreicht zusammen mit Elvitegravir+Cobicistat als E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette, sowie in Studien mit Rilpivirin, verabreicht mit FTC/TDF als Einzelwirkstoffe oder als FTC/RPV/TDF-Fixkombinationstablette, gezeigt. <i>Emtricitabin + Tenofoviralfenamid-enthaltende Behandlungsregime</i></p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Nicht vorbehandelte und virologisch supprimierte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten*

In der Studie GS-US-292-0104 und der Studie GS-US-292-0111 erhielten die Patienten einmal täglich entweder E/C/F/TAF (n=866) oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (E/C/F/TDF) (n=867) beides als Fixkombinationstabletten verabreicht.

Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18 – 76), 85% waren männlich, 57% waren Weiße, 25% waren Farbige und 10% waren asiatischer Herkunft. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log<sub>10</sub> 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/mm<sup>3</sup> (Spanne: 0 – 1.360), 13% hatten eine CD4-Zellzahl von <200 Zellen/mm<sup>3</sup>.

In den Studien GS-US-292-0104 und GSUS-292-0111 erfüllte E/C/F/TAF hinsichtlich des Erreichens von HIV-1-RNA-Werten von <50 Kopien/ml die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber E/C/F/TDF. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 96 Wochen sind in Tabelle 3 auf Seite 12 aufgeführt.

In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder E/C/F/TDF auf eine E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n=959, die auf E/C/F/TAF umgestellt wurden, n=477, die auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn blieben [SBR, Stayed on Baseline Regimen]). Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21 – 77), 89% waren männlich, 67% waren Weiße und 19% waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 79 – 1.951).

In der Studie GS-US-292-0109 war die Umstellung von einem Tenofovirdisoproxilfumarat-basierten Behandlungsregime auf E/C/F/TAF dem Verbleib in dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts <50 Kopien/ml überlegen. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 Wochen sind in Tabelle 3 aufgeführt. In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 war die Rate des virologischen Ansprechens in allen Patientensubgruppen (Alter, Geschlecht, Rasse, HIV-1-RNA zu Studienbeginn und Anzahl der CD4-Zellen zu Studienbeginn) ähnlich.

In Woche 48 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellen gegenüber dem Studienbeginn 230 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 211 Zellen/mm<sup>3</sup> bei mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p=0,024).

*Rilpivirin-enthaltende Behandlungsregime**Nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten*

Die Wirksamkeit von Rilpivirin basiert auf den Analysen der Daten aus Woche 96 aus zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien mit nicht vorbehandelten Patienten (TMC278-C209 und Emtricitabin+Tenofovirdisoproxilfumarat-Subset von TMC278-C215).

In den gepoolten Analysen von TMC278-C209 und TMC278-C215 waren die demografischen Merkmale und Ausgangswerte zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenz (EFV)-Arm bei den 1.096 Patienten, die eine Basistherapie (BR, background regimen) mit FTC/TDF erhielten, ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 36 Jahre, 78% waren männlich, 62% Weiße und 24% Farbige/Afroamerikaner. Der mediane Plasma-HIV-1-RNA-Wert lag bei 5,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml und die mediane Anzahl der CD4-Zellen bei 255 Zellen/mm<sup>3</sup>.

Tabelle 4 auf Seite 13 zeigt das Gesamtansprechen und die Subgruppenanalyse des virologischen Ansprechens (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 und in Woche 96 sowie das virologische Versagen nach Ausgangsviruslast (gepoolte Daten der beiden Phase 3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215, für Patienten, die die FTC/TDF-Basistherapie erhielten).

FTC/TDF + Rilpivirinhydrochlorid war im Hinblick auf das Erreichen von HIV-1-RNA <50 Kopien/ml gegenüber FTC/TDF+Efavirenz nicht unterlegen.

*Rilpivirin-enthaltende Behandlungsregime**Virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Patienten*

*Studie GSUS-264-0106:* Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Wechsels von einem mit Ritonavir geboosterten Proteasehemmer in Kombination mit zwei NRTIs auf FTC/RPV/TDF wurde in einer randomisierten offenen Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten mussten vor dem Screening seit mindestens 6 Monaten stabil virologisch supprimiert sein (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml). Die Patienten wurden zu Studienbeginn in einem 2:1-Verhältnis zur Umstellung auf entweder FTC/RPV/TDF (n=317) oder auf SBR für 24 Wochen (n=159) vor der Umstellung auf FTC/RPV/TDF für weitere 24 Wochen (Behandlungsarm mit verzögerter Umstellung, n=152) randomisiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42 Jahre (Spanne: 19 – 73), 88% waren männlich, 77% waren Weiße und 17% waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 584 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 42 – 1.484). In Woche 24 war die Umstellung auf FTC/RPV/TDF in Bezug auf die Aufrechterhaltung von HIV-1-RNA <50 Kopien/ml im Vergleich zu den Patienten, die weiterhin Ritonavir-Proteasehemmer in Kombination mit zwei NRTI erhielten, nicht unterlegen (94% (297/317) vs. 90% (143/159), Unterschied der Behandlungsart [95%-KI]: +3,8% [-1,6% bis 9,1%]). 92% (140/152) der Patienten im SBR-Arm, die ihre Baseline-Behandlung für 24 Wochen fortsetzten und dann auf FTC/RPV/TDF umgestellt wurden, hatten nach 24 Wochen unter FTC/RPV/TDF HIV-1-RNA <50 Kopien/ml, das entspricht den Ergebnissen aus Woche 24 der Patienten, die zu Studienbeginn auf FTC/RPV/TDF umgestellt wurden.

In Woche 48 hatten 89% (283/317) der Patienten, die für die Umstellung auf FTC/RPV/TDF randomisiert wurden, HIV-1-RNA <50 Kopien/ml, 3% (8/317) wurden als virologische Versager eingestuft (HIV-RNA ≥50 Kopien/ml) und für 8% (26/317) lagen im Woche-48-Fenster keine Daten vor.

Im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat-Arm brachen 7/317 Patienten (2%) und im Arm mit verzögerter Umstellung 6/152 Patienten (4%) die Anwendung des Studienmedikaments wegen eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses (UE) dauerhaft ab. Im SBR-Arm brach kein Patient die Studie wegen eines behandlungsbedingten UE ab.

*Studie GS-US-264-0111:* Die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Pharmakokinetik der Umstellung von EFV/FTC/TDF FDC auf FTC/RPV/TDF FDC wurden in einer offenen Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten wurden ohne Wash-out-Periode umgestellt. Von den 49 Patienten, die mindestens eine Dosis FTC/RPV/TDF erhielten, blieben in Woche 12 und Woche 24 100% der Patienten supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml). In Woche 48 waren 94% (46/49) der Patienten weiterhin supprimiert, 4% (2/49) wurden als virologische Versager eingestuft (HIV-1-RNA ≥50 Kopien/ml) und für 1 Patient (2%) lagen wegen eines Protokollverstößes keine Daten für das Woche-48-Fenster vor, der letzte verfügbare Wert lag bei HIV-1-RNA <50 Kopien/ml.

Erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der E/C/F/TAF Fixkombinationstablette in einer offenen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR<sub>CG</sub>: 30 – 69 ml/min) untersucht.

Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24 – 82), wobei 63 Patienten (26%) 65 Jahre oder älter waren. Neunundsiebzig Prozent waren männlich, 63% waren Weiße, 18% waren Farbige, 14% waren asiatischer Herkunft. Fünfunddreißig Prozent der Patienten waren in einer Behandlung, die kein Tenofoviridisoproxilfumarat enthielt. Die mediane eGFR<sub>CG</sub> zu Studienbeginn betrug 56 ml/min, und 33% der Patienten hatten eine eGFR<sub>CG</sub> zwischen 30 und 49 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 126 – 1.813).

48 Wochen nach der Umstellung auf die E/C/F/TAF-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.

#### *Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung*

In Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF, im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 96-wöchiger Behandlung, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. 48 Wochen nach der Umstellung auf E/C/F/TAF wurden geringe Verbesserungen der Knochendichte im Vergleich zur Beibehaltung des Tenofoviridisoproxilfumarat-haltigen Behandlungsregimes beobachtet.

#### *Veränderungen der Werte der Nierenfunktion*

In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 96-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen als eGFR<sub>CG</sub>, Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

##### *Emtricitabin + Tenofoviralfenamid-enthaltendes Behandlungsregime*

In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer offenen Studie mit 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: 12 – 17), 56% waren weiblich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren Farbige. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei 4,7 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm<sup>3</sup> (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. Bis Woche 48 wurde kein Auftreten einer Resistenz gegenüber E/C/F/TAF festgestellt.

##### *Rilpivirin-enthaltendes Behandlungsregime*

Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin einmal täglich 25 mg in Kombination mit einer durch den Prüfer ausgewählten Basistherapie mit zwei NRTI wurden in der Studie TMC278-C213 untersucht. Diese war eine einarmige, offene Phase 2-Studie mit antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 32 kg. Die Dauer der Exposition der Patienten betrug im Median 63,5 Wochen.

Die 36 Patienten hatten ein mittleres Alter von 14,5 Jahren. 55,6% waren weiblich, 88,9% waren Farbige und 11,1% waren asiatischer Herkunft. Der mediane Ausgangswert für die HIV-1-RNA betrug 4,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml und der mediane Ausgangswert der CD4-Zellzahl betrug 414 Zellen/mm<sup>3</sup>. Der Anteil von Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml lag in Woche 48 (TLOVR) bei 72,2% (26/36). Die NRTI-Kombination, die am häufigsten zusammen mit Rilpivirin angewendet wurde, war FTC/TDF (24 Probanden [66,7%]).

Der Anteil der Responder war bei den Probanden mit einer Ausgangsviruslast von ≤100.000 Kopien/ml höher (78,6%, 22/28) als bei denjenigen mit einer Ausgangsviruslast von >100.000 Kopien/ml (50,0%, 4/8). Der Anteil von virologischem Versagen betrug 22,2% (8/36).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Odefsey 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 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

BR=Background regimen, C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, CrCl=Kreatinin-Clearance, E=Elvitegravir, EFV=Efavirenz, eGFR<sub>CG</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), F/FTC=Emtricitabin, FDC=Fixdosiskombination, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, SBR=Stayed on Baseline Regimen, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TLOVR=Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens, UE=Unerwünschtes Ereignis

*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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten<sup>b</sup></b>	EFV oder DTG oder RPV in Kombination mit einem NRTI Backbone (ABC + 3TC oder FTC + TDF)
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten<sup>b</sup></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.
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>b</sup> 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. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RKI=Robert Koch-Institut, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, TFV=Tenofovir, 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 9. Juni 2016 wurden für FTC/RPV/TAF folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) bestimmt:

**Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene**

- EFV oder RPV oder DTG

In Kombination mit ABC + 3TC oder FTC + TDF

Dieser zVT wird im vorgelegten Dossier zwar formal gefolgt, da die zVT im Anbetracht der Datenlage keine Auswirkungen hat, dennoch wird wie folgt kommentiert: Gemäß G-BA stehen die Aussagen zur zVT unter dem Vorbehalt, dass „sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse [...] in einer Weise entwickeln kann, die eine Neubewertung erforderlich macht.“ Dies ist im Hinblick auf EFV nachweislich der Fall: EFV ist RPV und den INI signifikant unterlegen und wurde in allen jüngst aktualisierten Leitlinien einheitlich aus der bevorzugten Empfehlung in die Alternative degradiert; in der klinischen Praxis ist EFV obsolet. Es besteht also klarer Konsens innerhalb der HIV-Fachkreise dahingehend, dass EFV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entspricht – damit entspricht EFV auch nicht mehr den Kriterien der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung und ist bei der Festlegung der zVT somit nicht mehr vertretbar.

**Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene**

- 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.

Diese zVT entspricht der vom pharmazeutischen Unternehmer 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)*

Nicht zutreffend

*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)*

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<i>Nicht vorbehandelte Population</i>	
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Ja

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
	Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Nein
<i>Vorbehandelte Population</i>		
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Nein
	Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Nein
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>b</sup> Angabe „ja“ oder „nein“. FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir		

*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)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das primäre Ziel der ART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Immunrekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Die Wirksamkeit einer ART ist somit Grundvoraussetzung für das Erreichen des Therapieziels. Zwingend notwendig für den Therapieerfolg ist die zuverlässige Einnahme der Medikation. Da Nebenwirkungen einen erheblichen Einfluss auf die Einnahme (und damit das Risiko von Resistenzentwicklung und virologischem Versagen) haben, ist auch eine Minimierung der Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung für das Erreichen der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg. Die Nebenwirkungen einer Therapie sind somit nicht nur direkt patientenrelevant, sondern stellen in der ART durch ihren Einfluss auf die Adhärenz auch die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar; entsprechend hoch ist die Patientenrelevanz von Nebenwirkungen.

Gerade das renale Nebenwirkungsprofil ist dabei besonders wichtig: So ist die CKD eine der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten; diese ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen sowie dialysepflichtiger ESRD, und bei HIV-Infizierten zudem mit einer schnelleren Progression zu AIDS und Tod. Auch die Betrachtung der Knochen ist relevant, da der Knochenstoffwechsel sowohl von HIV als auch durch die ART beeinflusst wird, entsprechend besteht bei HIV-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen.

Insbesondere auch die Vermeidung renaler Nebenwirkungen ist somit bei der ART und insbesondere auch bei den NRTI essentiell: So erhalten 90% aller behandelten HIV-infizierten Patienten eine NRTI-haltige Therapie – dem gegenüber stehen mit FTC/TDF und ABC/3TC jedoch nur zwei „State-of-the-Art“-Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Langzeit-Sicherheit zur Verfügung, und von diesen ist nur der bei 70% aller Patienten eingesetzte NRTI-Backbone FTC/TDF initial breit empfohlen. Die einzigen wirklich klinisch relevanten weil teils therapielimitierenden Nachteile des NRTI-Backbones FTC/TDF liegen im renalen und ossären Sicherheitsprofil von TDF.

TAF ist die wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil, das sich in klinischen Daten bestätigt, die mit dem Nutzenbewertungsdossier zu FTC/TAF eingereicht wurden. So zeigte sich im direkten Vergleich zwischen FTC/TAF und FTC/TDF in einer Meta-Analyse mit nahezu 2.000 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten (Studien GS-US-292-0102, -0104 und -0111) ein signifikant günstigeres renales Nebenwirkungsprofil für FTC/TAF. Auch bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten zeigten sich die renalen Vorteile von FTC/TAF nach Umstellung von FTC/TDF auf FTC/TAF im Vergleich zur unveränderten Fortführung der bestehenden FTC/TDF-haltigen Therapie (Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089) – dies insbesondere hinsichtlich der Verbesserung der Nierenfunktion.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem zeigen sich in beiden Populationen deutliche ossäre Vorteile für FTC/TAF versus FTC/TDF im Hinblick auf die Knochendichte – diese stellt einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar.

Zusammengefasst ist der NRTI-Backbone FTC/TAF somit eine klinisch hochrelevante, auf FTC/TDF basierende Neuentwicklung mit einem renal und ossär deutlich verbesserten Sicherheitsprofil bei mindestens gleicher Wirksamkeit. Dies ist sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Toxizitäten als auch hinsichtlich HIV- und/ oder altersassoziierter Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen oder Abnahme der Knochendichte von großer Bedeutung. FTC/TAF zeichnet sich also durch ein verbessertes Sicherheitsprofil aus und deckt genau die im Hinblick auf die NRTI-Backbones bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf.

RPV wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bereits bewertet. In den Verfahren zu FTC/RPV/TDF und RPV hat der G-BA bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT EFV festgestellt. Basierend auf den in der Verfahrensordnung festgelegten Kriterien wurde RPV im Verfahren zu FTC/TAF vom G-BA folgerichtig erstmalig als Kombinationspartner in der zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten festgelegt, wodurch nicht nur der hohe klinische Stellenwert von RPV, sondern auch der Zusatznutzen der Substanz nochmals deutlich wird.

Die Zulassung von FTC/RPV/TAF basiert auf der Bioäquivalenz der enthaltenen Wirkstoffe zu den jeweiligen Einzelsubstanzen und der zugrundeliegenden klinischen Evidenz zu FTC/TAF und RPV. Entsprechend können diese medizinisch valide und nachvollziehbar auf FTC/RPV/TAF extrapoliert werden, desgleichen ist der vom G-BA festgestellte Zusatznutzen für RPV für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten hier zu übertragen: Dieser wurde im Vergleich zu der auch im vorliegenden Verfahren festgelegten zVT festgestellt und ist somit auch hier zu berücksichtigen.

Aufgrund des speziell renal und ossär deutlich verbesserten TAF-basierten Sicherheitsprofils und dem bereits festgestellten Zusatznutzen von RPV lässt sich bei den **antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für FTC/RPV/TAF ableiten.

Für **antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten** wird **kein Zusatznutzen** für FTC/RPV/TAF 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 FTC/RPV/TAF wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) und einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet; FTC/RPV/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/RPV/TAF kann gemäß Zulassung bis zu einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault ( $eGFR_{CG}$ ; Kreatinin-Clearance) von  $\geq 30$  mL/min und damit auch bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden kann.

Die Zielpopulation für FTC/RPV/TAF sind somit HIV-1-infizierte antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL, die eine  $eGFR_{CG} \geq 30$  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 bei >90% der Patienten eingesetzten NRTI nicht gegeben.

Der NRTI TDF wird derzeit bei rund 70% aller antiretroviral behandelten Patienten eingesetzt; der im Grunde einzige therapielimitierende Nachteil von TDF liegt im renalen und ossären Nebenwirkungsprofil der Substanz. FTC/RPV/TAF enthält anstelle von TDF den neuen NRTI TAF: TAF ist eine klinisch hochrelevante, TDF-basierte Neuentwicklung mit einem renal und ossär verbesserten Sicherheitsprofil sowie deutlich geringerer Dosierung und Substanzexposition. FTC/RPV/TAF ist damit die Weiterentwicklung von FTC/RPV/TDF und das erste STR, das einen neuen, verbesserten Backbone in Kombination mit einem in den Leitlinien initial bevorzugt empfohlenen, gut verträglichen und breit eingesetzten NNRTI enthält.

Damit stellt FTC/RPV/TAF nicht nur für Patienten mit FTC/RPV/TDF-haltiger Therapie eine verbesserte neue Therapieoption dar, sondern auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Jugendliche  $\geq 12$  Jahren und  $\geq 35$  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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Odefsey <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Therapienaive Patienten: 2.968 <sup>b</sup> 9.131 <sup>c</sup>  Vorbehandelte Patienten: 11.842 <sup>b</sup> 51.489 <sup>c</sup>  <b>Gesamtpopulation:</b> 14.810 <sup>b</sup> 60.620 <sup>c</sup>
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>b</sup> 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. <sup>c</sup> Diese Angabe berücksichtigt: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten. FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir		

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Odefsey <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	2.968 <sup>b</sup> 9.131 <sup>c</sup>
		Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Kein Zusatznutzen	11.842 <sup>b</sup> 51.489 <sup>c</sup>
		Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Kein Zusatznutzen	- <sup>d</sup>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
		Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Kein Zusatznutzen	- <sup>d</sup>
<p><sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>b</sup> Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen.</li> <li>– vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln.</li> </ul> <p><sup>c</sup> Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.</li> <li>– vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.</li> </ul> <p><sup>d</sup> 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.</p> <p>FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir</p>				

## 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	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	13.808,23 €	40.982.826,64 € 126.082.948,13 € <sup>b</sup>
	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	13.808,23 €	163.517.059,66 € 710.971.954,47 € <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>b</sup> Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.</li> <li>– vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.</li> </ul> FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir			

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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
204.499.886,30 €
837.054.902,60 € <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.</li> <li>– vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.</li> </ul>

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)

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Odefsey <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	13.808,23 €	40.982.826,64 € 126.082.948,13 € <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>b</sup> Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.</li> <li>– vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.</li> </ul> FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
40.982.826,64 €
126.082.948,13 € <sup>a</sup>
<sup>a</sup> Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.</li> <li>– vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.</li> </ul>

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)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Odefsey <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	2.621,43 € +9.178,45 € <u>11.799,88 €</u>	35.022.043,84 € 107.744.704,28 € <sup>b</sup>
		oder		oder	oder
		Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		14.147,89 €	41.990.937,52 € 129.184.383,59 € <sup>b</sup>
		Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil		13.808,23 €	40.982.826,64 € 126.082.948,13 € <sup>b</sup>
		Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		8.650,95 € +9.178,45 € <u>17.829,40 €</u>	52.917.659,20 € 162.800.251,40 € <sup>b</sup>
		oder <sup>c</sup>		oder <sup>c</sup>	17.301,89 € +9.178,45 € <u>26.480,34 €</u>
		Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin		Erstes Jahr: 2.621,43 € +8.418,20 € +76,70 € <u>11.116,33 €</u>	Erstes Jahr: 32.993.267,44 € 101.503.209,23 € <sup>b</sup>
		Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin		Folgejahre: 2.621,43 € +8.418,20 € <u>11.039,63 €</u>	Folgejahre: 32.765.621,84 € 100.802.861,53 € <sup>b</sup>
				Erstes Jahr: 5.117,06 € +8.418,20 € +76,70 € <u>13.611,96 €</u>	Erstes Jahr: 40.400.297,28 € 124.290.806,76 € <sup>b</sup>
				Folgejahre: 5.117,06 € +8.418,20 € <u>13.535,26 €</u>	Folgejahre: 40.172.651,68 € 123.590.459,06 € <sup>b</sup>

## 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin		Erstes Jahr: 15.123,09 € +76,70 € <u>15.199,79 €</u>	Erstes Jahr: 45.112.976,72 € 138.789.282,49 € <sup>b</sup>
		oder <sup>c</sup>		Folgejahre: <u>15.123,09 €</u>	Folgejahre: 44.885.331,12 € 138.088.934,79 € <sup>b</sup>
		Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin + Dolutegravir		Erstes Jahr: 15.123,09 € +8.650,95 € +76,70 € <u>23.850,74 €</u>	Erstes Jahr: 70.788.996,32 € 217.781.106,94 € <sup>b</sup>
				Folgejahre: 15.123,09 € +8.650,95 € <u>23.774,04 €</u>	Folgejahre: 70.561.350,72 € 217.080.759,24 € <sup>b</sup>
		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 und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Spanne: Erstes Jahr: 13.808,23 € 34.074,25 €	Spanne: Erstes Jahr: 163.517.059,66 € 403.507.268,50 € 710.971.954,47 € 1.754.449.058,25 € <sup>b</sup>
				Folgejahre: 13.808,23 € 33.814,25 €	Folgejahre: 163.517.059,66 € 400.428.348,50 € 710.971.954,47 € 1.741.061.918,25 € <sup>b</sup>

## 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<p><sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>b</sup> Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.</li> <li>– vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.</li> </ul> <p><sup>c</sup> Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet)</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir, TPV=Tipranavir</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 der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. FTC/RPV/TAF sollte einmal täglich zusammen mit 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/RPV/TAF mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), Antimykotika (zum Beispiel Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin), Protonenpumpenhemmern (z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol), Dexamethason (außer einmalige Dosierung) und Johanniskraut wird nicht empfohlen.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- Virologisches Versagen und Entwicklung von Resistenzen
- Herz-Kreislauf-System
- HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion
- Lebererkrankung
- Gewicht und metabolische Parameter
- Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Opportunistische Infektionen
- Osteonekrose

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nephrotoxizität
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
- Sonstige Bestandteile

TAF ist ein Substrat für den P-Glykoprotein-Transporter (P-gp). Substanzen, die die Aktivität von P-gp stark beeinflussen, können zu einer veränderten Aufnahme von TAF führen.

Eine Dosisanpassung von FTC/RPV/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 35$  kg) mit einer geschätzten CrCl von  $\geq 30$  mL/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $< 30$  mL/min sollte keine Therapie mit FTC/RPV/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von FTC/RPV/TAF bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen.

Bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten kann das Absetzen von FTC/RPV/TAF zu einer Exazerbation der Hepatitis führen.

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von FTC/RPV/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 FTC/RPV/TAF oder den Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. FTC/RPV/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 RPV, FTC und TFV Auswirkungen auf Neugeborene/ Kinder haben. Daher sollte FTC/RPV/TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.