

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
(SYMTUZA®)*

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.09.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (engl. acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMD	Knochenmineraldichte (engl.: bone mineral density)
bPI	Pharmakokinetisch verstärkter Protease-Inhibitor (engl.: boosted protease inhibitor)
CD4	Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl. cluster of differentiation 4)
CFB	Veränderung der Werte vom Auswertungszeitpunkt zur Baseline-Visite (engl.: change from baseline)
COBI	Cobicistat
CYP	Cytochrom P450
DAIDS	Divisions of AIDS
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl.: estimated glomerular filtration rate)
eGFR _{CrCG}	eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
KI	Konfidenzintervall
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PIP	Pädiatrischer Prüfplan (engl.: paediatric investigation plan)
RAM	Resistenz-assoziierte Mutation
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz (engl. risk difference)
RNA	Ribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko (engl.: risk ratio)
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SOC	Systemorganklasse (engl.: system organ class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UPCR	Urinprotein:Kreatinin-Ratio (engl.: urine protein to creatinine ratio)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
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:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

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

Name:	Dr. Ina Rudolph
Position:	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
Telefon:	02137-955 7810
Fax:	02137-955 931
E-Mail:	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B 2340 Beerse Belgien

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:	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
Handelsname:	SYMTUZA®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen.

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)

SYMTUZA® ist eine vollständige antiretrovirale Therapie (ART) in einer einzigen Tablette bestehend aus dem Protease-Inhibitor (PI) Darunavir (DRV), dem pharmakokinetischen Verstärker Cobicistat (COBI) und den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor(en) (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF). Die einzelnen Wirkstoffe sind bereits alle als antiretrovirale Einzel- oder Kombinationspräparate auf dem deutschen Markt verfügbar.

Das Ziel einer Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF ist die dauerhafte Unterdrückung der viralen Replikation des humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) im menschlichen Körper. Dies wird erreicht, indem die Einzelsubstanzen gleichzeitig an verschiedenen Stellen innerhalb des Replikationszyklus des HI-Virus eingreifen. Durch den kombinierten Ansatz verschiedener Wirkmechanismen soll außerdem verhindert werden, dass das Virus Resistenzen ausbilden kann und somit die Wirksamkeit der ART deutlich eingeschränkt wird oder diese sogar unwirksam macht.

DRV als PI bindet im aktiven Zentrum der viralen Protease, blockiert diese und verhindert dadurch die Reifung viraler Proteine. DRV inhibiert die Dimerisierung und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease. Es bindet hierbei mit hoher Affinität direkt im aktiven Zentrum der viralen Protease und verdrängt somit effektiv das natürliche Substrat. Die Passgenauigkeit und hohe Affinität führen einerseits zu einer hohen Resistenzbarriere dieser Substanz und andererseits zu einer guten Verträglichkeit im Vergleich zu anderen PI, deren Affinität zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielstruktur geringer und deren Wirkung daher unspezifischer ist. Aufgrund dieser Eigenschaften kommt es weniger häufig zu klinisch signifikanten Resistenz-assoziierten Mutationen (RAM) als unter Therapie eines anderen PI. Durch die außerordentlich hohe Bindungskinetik von DRV an mehrere Epitope des aktiven Zentrums der HIV-1-Protease benötigt das HI-Virus mehrere RAM bevor eine klinisch relevante Reduktion der Wirksamkeit von DRV auftritt.

COBI ist ein pharmakokinetischer Verstärker und inhibiert Cytochrome-P-450-Enzyme inklusive des für den Abbau von DRV wichtigen Subtyps CYP3A4. Darüber hinaus inhibiert COBI verschiedene intestinale Efflux-Transporter, was die Aufnahme und Halbwertszeit insbesondere von DRV und TAF verbessert.

Bei den Wirkstoffen FTC und TAF handelt es sich um NRTI. Sie werden nach intrazellulärer Phosphorylierung bei der Reversen Transkription als „falsche Bausteine“ in die DNA eingebaut und bewirken hierdurch einen Kettenabbruch. Somit kann das virale Genom nicht in das Wirtsgenom integriert werden.

In Deutschland stehen des Weiteren alternative 3. Kombinationspartner bzw. Sockeltherapien zu DRV bzw. FTC/TAF in freien oder fixen Wirkstoffkombinationen in den Wirkstoffklassen NRTI, Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor(en) (NNRTI), PI, Integrase-Inhibitoren (INI) und Entry- und Fusions-Inhibitoren für die Zusammensetzung einer effektiven ART zur Verfügung. NNRTI blockieren eine katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase und somit dessen Aktivität. INI hemmen das HIV-Enzym Integrase und verhindern auf diesem Wege den Einbau der viralen DNA in das Wirtsgenom. Entry- oder Fusions-Inhibitoren verhindern über eine CCR5-Korezeptor- oder Glykoprotein gp41-Blockade den Eintritt des HIV-Partikels in die Wirtszelle.

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 Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>SYMTUZA[®] ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.</p> <p>Die Entscheidung über eine Anwendung von SYMTUZA[®] sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 4.2</u> [...]<i> ART-vorbehandelte Patienten</i> Eine Filmtablette SYMTUZA[®] einmal täglich mit einer Mahlzeit darf bei Patienten eingesetzt werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden, aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4⁺-Zellzahl von ≥ 100 x 10⁶ Zellen/l besitzen (siehe Abschnitt 4.1). [...]</p> <p><u>Abschnitt 5.1</u> [...]<i> Resistenz</i> Darunavir-Resistenz assoziierte Mutationen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V und L89V) der HIV-1-Protease wurden aus klinischen</p>	26.09.2017	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Studiendaten von ART-vorbehandelten Patienten abgeleitet.</p> <p>Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert.</p> <p>HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirafenamid exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1- RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation haben eine niedrige reduzierte Empfindlichkeit für Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin.</p> <p>Das klinische Resistenzprofil von Symtuza wird durch Darunavir, Emtricitabin und Tenofovirafenamid bestimmt. Cobicistat selektiert keine HIV-Resistenzmutationen, da es keine antivirale Aktivität hat. [...]</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V</p> <p>ART: Antiretrovirale Therapie; DRV: Darunavir; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RAM: Resistenz-assoziierte Mutation; RNA: Ribonukleinsäure; RT: Reverse Transkriptase</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	DRV/COBI/FTC/TAF zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	<p><i>Teilpopulation A1:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga ([TAF oder TAF]/FTC oder Abacavir/Lamivudin)</p> <p><i>Teilpopulation A2:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (TAF/FTC oder Abacavir/Lamivudin)</p> <p><i>Teilpopulation A3</i> Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene 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.</p> <p><i>Teilpopulation A4:</i> Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) 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.</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil</p>		

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)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat gemäß § 8 AM-NutzenV am 09.06.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-066) stattgefunden.

Die zVT für DRV/COBI/FTC/TAF wurde entsprechend den Kriterien im 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 der Verfo des G-BA bestimmt. Von der Festlegung der zVT durch den G-BA wurde im Dossier nicht abgewichen.

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 vorliegenden Anwendungsgebiet von DRV/COBI/FTC/TAF konnte ausschließlich für Teilpopulation A3 (Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen) eine relevante RCT identifiziert werden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in Betracht kommt. Auch wenn für die übrigen Teilpopulationen trotz systematischer Informationsbeschaffung keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden konnten, ist DRV/COBI/FTC/TAF auch in diesen Patientengruppen als sicheres und wirksames Arzneimittel anzusehen, dessen medizinischer Nutzen und Stellenwert durch die in der Zulassung vorgelegten Studien nachgewiesen ist.

Bei der für Teilpopulation A3 identifizierten Studie handelt es sich um die multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheits-Phase-3-Studie EMERALD im offenen Parallelgruppendesign. In der EMERALD-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit eines Wechsels auf die fixe Wirkstoffkombination DRV/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen ART bestehend aus einem pharmakokinetisch verstärkten PI (engl. boosted protease inhibitor, bPI) in Kombination mit FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion verglichen. Als bPI wurden DRV, Atazanavir (ATV) oder Lopinavir in Kombination mit den pharmakokinetischen Verstärkern COBI oder Ritonavir (RTV) eingeschlossen.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit virologischem Rebound (durch zwei Tests bestätigte Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bis Woche 48). Bei 2,5% der Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm und bei 2,1% der Patienten im Kontrollarm wurde bis Woche 48 ein virologischer Rebound festgestellt (RR [95%-KI]: 1,18 [0,52; 2,66]; $p=0,6960$) (RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall). Damit konnte anhand der Ergebnisse dieses Endpunkts die Nichtunterlegenheit von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie nachgewiesen werden.

Neben dem virologischen Rebound wurde die virologische Wirksamkeit auch anhand des Anteils der Patienten mit virologischem Erfolg (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswertungszeitpunkt in Woche 48) bestimmt. Diese Analyse zeigte ebenfalls vergleichbare Raten in beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,98; 1,05]; p=0,3891).

Die immunologische Wirksamkeit wurde in der EMERALD-Studie anhand der Veränderung der CD4⁺-T-Zellzahl (Differenzierungsmarker Nr. 4, engl. cluster of differentiation 4) im Behandlungszeitraum untersucht. Hierbei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (Differenz der mittleren change from baseline CFB [95%-KI]: 13,781 [-4,851; 32,413]; p=0,1470).

AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4 gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) wurden im Verlauf der EMERALD-Studie weder unter DRV/COBI/FTC/TAF noch unter der Kontrollintervention beobachtet.

Ebenso traten in beiden Behandlungsgruppen während des Studienverlaufs auch keine Todesfälle auf.

Bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse (UE) ist grundsätzlich das Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF zu beachten, welches durch das Zusammenspiel des offenen Studiendesigns und des Vergleichs eines Therapiewechsels mit der Fortführung der bisherigen Therapie (Kontrolle) entsteht.

Bemerkenswert ist, dass trotz dieser Verzerrung zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF die Gesamtrate der UE in beiden Behandlungsarmen nach 48 Wochen vergleichbar war (RR [95%-KI]: 1,00 [0,94; 1,05]; p=0,8810). Ebenso waren auch der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (RR [95%-KI]: 0,96 [0,55; 1,68]; p=0,8950), der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Grade 3–4 nach DAIDS (RR [95%-KI]: 0,83 [0,54, 1,27]; p=0,3964) sowie der Anteil der Patienten, die infolge eines UE die Therapie abgebrochen hatten (RR [95%-KI]: 1,09 [0,38; 3,11]; p=0,8723), in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die in der Studie am häufigsten aufgetretenen UE waren Nasopharyngitis (Interventionsarm: 10,6% vs. Vergleichsarm: 10,3%) und Infektionen der oberen Atemwege (10,6% vs. 10,3%) aus der Systemorganklasse (SOC) „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Am zweithäufigsten wurde das Auftreten von Rückenschmerzen (Interventionsarm: 7,1% vs. Vergleichsarm: 5,6%) und Osteopenien (Interventionsarm: 5,0% vs. Vergleichsarm: 5,6%) aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ beobachtet. Des Weiteren waren Diarrhöen (Interventionsarm: 7,9% vs. Vergleichsarm: 4,2%; SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), ein Vitamin-D-Mangel (Interventionsarm: 6,6% vs. Vergleichsarm: 7,1%; SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“), und Kopfschmerzen (Interventionsarm: 7,6% vs. Vergleichsarm: 4,2%; SOC „Erkrankungen des Nervensystems“), die am meisten beobachteten UE. Eine zusätzliche Analyse nach Schweregraden ergab bezüglich der einzigen statistisch signifikanten Ereignisse „Diarrhöen“ und „Kopfschmerz“, dass es sich bei den Ereignissen hauptsächlich um Grad 1-2 UE handelte. Sowohl im DRV/COBI/FTC/TAF- als auch im Kontrollarm kam es nur zu einem Ereignis von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Diarrhöen“ mit Grad 3-4 (0,1% vs. 0,3%). Des Weiteren trat in beiden Studienarmen kein „Kopfschmerz“ des Schweregrades 3-4 auf.

Weiterhin wurden im Rahmen der EMERALD-Studie eine Reihe von präspezifizierten UE von speziellem Interesse (UESI) erhoben. Lediglich bei zwei der untersuchten UESI, bei „Lipidanomalien“ und „Hautausschlag“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In beiden Fällen war der Anteil der Patienten mit Ereignis in der DRV/COBI/FTC/TAF-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (RR [95%-KI]: 2,08 [1,06; 4,10]; p=0,0294 bzw. RR [95%-KI]: 2,17 [1,02; 4,63]; p=0,0392). Eine Analyse nach Schweregrad der UESI ergab, dass es sich bei den Ereignissen in beiden Armen um Grad 1–2 UESI handelte. Grad 3 „Lipidanomalien“ lagen im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm bei 0,9% im Vergleich zu 0,5% in der Kontrollgruppe vor. Es gab keine „Lipidanomalien“ mit Grad 4 in beiden Studienarmen. Zu „Hautausschlägen“ lagen in beiden Studienarmen keine Grad 3–4 Ereignisse vor.

Die Bestimmung der renalen Sicherheit und Verträglichkeit von DRV/COBI/FTC/TAF erfolgte im Rahmen der EMERALD-Studie anhand des Auftretens renaler UE und der Auswertung verschiedener Kernparameter der renalen Funktionsfähigkeit. Während bezüglich des Auftretens renaler UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden (RR [95%-KI]: 1,29 [0,46; 3,59]; p=0,6270), zeigte sich bei der Auswertung der Urinprotein:Kreatinin-Ratio (UPCR) sowie der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio nach 48 Wochen eine deutliche Verbesserung der renalen Funktionsfähigkeit im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie aus bPI + FTC/TDF (Differenz der mittleren CFB der UPCR [95%-KI]: -33,51 mg/g [-45,14; -21,88]; p<0,0001 bzw. Differenz der mittleren CFB der Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio [95%-KI]: -3.342 µg/g [-4.075; -2.610]; p<0,0001). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault (eGFR_{CrCl}) war nach 48 Wochen unter DRV/COBI/FTC/TAF niedriger als in der Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht signifikant (Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: -0,712 ml/min [-2,331; 0,907]; p=0,3883).

Neben der renalen Sicherheit wurden in der EMERALD-Studie auch die Auswirkungen der Therapie auf den Knochenmetabolismus untersucht. Hierzu wurden das Auftreten ossärer UE und verschiedene Kernparameter des Knochenmetabolismus analysiert. Während bezüglich des Auftretens ossärer UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden (RR [95%-KI]: 1,04 [0,68; 1,61]; p=0,8456), zeigten sich eine signifikante Zunahme der absoluten Kochnemineraldichte (BMD, engl. bone mineral density) und der normalisierten Knochenmineraldichte (T-Score) von Hüfte und Wirbelsäule in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe bis Woche 48 (BMD_{Hüfte}: Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,016 g/cm² [0,011; 0,021]; p <0,0001 und T-Score_{Hüfte}: Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,112 [0,075; 0,149]; p<0,0001 bzw. BMD_{Wirbelsäule}: Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,021 g/cm² [0,014; 0,028]; p<0,0001 und T-Score_{Wirbelsäule}: Differenz der mittleren CFB [95%-KI]: 0,189 [0,125; 0,254]; p<0,0001). Zusammenfassend zeigte sich anhand der Knochenmineraldichte von Hüfte und Wirbelsäule, dass DRV/COBI/FTC/TAF unerwünschte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel signifikant verminderte, somit eine Normalisierung der unter HIV-1-Langzeittherapie beeinträchtigten Knochenmineraldichte ermöglicht, was langfristig zu einer Reduktion ossärer UE führen kann. Diese Verbesserung ist durch die Substitution von TDF durch TAF, wie in Modul 3 und Modul 4 dargestellt, zu erklären.

In der EMERALD-Studie wurden die versorgungsrelevanten Endpunkte Adhärenz und Resistenzentstehung untersucht. Hinsichtlich Adhärenz zeigte sich ein numerischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zugunsten des Ein-Tabletten Regimes DRV/COBI/FTC/TAF. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist aufgrund des strikten Rahmens der klinischen Studie schwer zu erreichen, da die Medikation und regelmäßige Einnahme in klinischen Studien bei allen Studienteilnehmern stark kontrolliert werden. Eine entsprechende Untersuchung der Adhärenz könnte deshalb nur in der Versorgungsrealität abgebildet werden. Resistenzen gegenüber den Einzelbestandteilen wurden weder im Interventions- noch im Kontrollarm der EMERALD-Studie beobachtet. Dies hebt besonders die Wirksamkeit und den Wert einer PI-haltigen ART, insbesondere eines PI-haltigen Ein-Tabletten-Regimes für den Versorgungsalltag, hervor.

Die Homogenität der Studieneffekte bezüglich möglicher Effektmodifikatoren wurde in der EMERALD-Studie anhand der Subgruppenmerkmale „Alter“, „Geschlecht“ und „Region“ geprüft. Einzelne Interaktionstests zeigten ein positives Ergebnis und damit eine potenzielle Effektmodifikation in der jeweiligen Subgruppe. Bei eingehender Betrachtung der Einzelumstände war bei allen diesen Fällen ein Zufallsergebnis und nicht eine tatsächliche Effektmodifikation anzunehmen. Somit ist von einem homogenen Effekt über alle untersuchten Subgruppen auszugehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A ¹	DRV/COBI/FTC/TAF zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
¹ Bei der zugelassenen Indikation handelt es sich um ein Anwendungsgebiet, das in die vier Teilpopulationen antiretrovirale nicht vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche aufgeteilt wird (siehe Tabelle 1-7). COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; TAF: Tenofoviralfenamid		

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)

Teilpopulation A1: Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene

In dieser Teilpopulation konnten keine relevanten RCT identifiziert werden, die zum Nachweis des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF geeignet sind. Zwar wurde mit der AMBER-Studie eine robuste und aussagekräftige Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen durchgeführt, diese kann in zu dieser Nutzenbewertung aber nicht herangezogen werden, da der Vergleichsarm der Studie nicht mit der vom G-BA festgelegten zVT übereinstimmt. Unabhängig von der Einschätzung zum Zusatznutzen – und zudem durch die europäische Zulassungsbehörde bestätigt –, ist DRV/COBI/FTC/TAF in der Teilpopulation der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion als wirksames und sicheres Arzneimittel anzusehen.

Die Ergebnisse der AMBER-Studie zeigen darüber hinaus die Vorteile, die sich aus der Anwendung der fixen Wirkstoffkombination aus DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Anwendung der Kombination aus DRV/COBI und FTC/TDF ergeben. Insbesondere zeigten die Patienten im Interventionsarm ein deutlich positiveres renales und ossäres Sicherheitsprofil als die Patienten im Kontrollarm.

Erkennbar wird dies einerseits an den Unterschieden bezüglich verschiedener Kernwerte der renalen Funktionsfähigkeit. So war beispielsweise die Veränderung in der renalen Funktionsfähigkeit, gemessen an der UPCR sowie dem Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio, nach 48 Wochen bei Patienten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm statistisch signifikant besser (-15,72 mg/g vs. -10,53 mg/g, $p=0,033$; -30,42 $\mu\text{g/g}$ vs. 18,36 $\mu\text{g/g}$, $p>0,001$). Des Weiteren wurden mehr renale UE bei Patienten in der Kontrollgruppe (0,6% vs. 2,2%) beobachtet.

Zudem zeigen auch verschiedene Kernwerte der ossären Verträglichkeit bzw. Sicherheit im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm nach 48 Wochen eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Kontrollarm. Beispielsweise war der Anteil der Patienten mit einem ossären UE im Kontrollarm höher als im Interventionsarm (10,7% vs. 7,7%). Auch konnten bei 12,5% (Hüfte) bzw. 12,5% (Wirbelsäule) der Patienten im Interventionsarm Verbesserungen der BMD um $\geq 3\%$ beobachtet werden, während dies im Kontrollarm nur bei 2,4% (Hüfte) bzw. 4,7% (Wirbelsäule) der Patienten der Fall war. Gleichzeitig lag der Anteil der Patienten, deren BMD sich um $\geq 3\%$ verschlechterte, im Kontrollarm mit 44,7% (Hüfte) bzw. 41,2% (Wirbelsäule) deutlich höher als unter DRV/COBI/FTC/TAF (12,7% [Hüfte] bzw. 27,1% [Wirbelsäule]).

Bei verbesserter renaler und ossärer Sicherheit und Verträglichkeit zeigte sich DRV/COBI/FTC/TAF darüber hinaus nach 48 Wochen als zumindest vergleichbar in Bezug auf die virologische (virologischer Erfolg (RD [95%-KI]): 2,7%-Punkte [-1,6; 7,1], $p=0,111$) und immunologische Wirksamkeit (Differenz der mittleren CFB [95%-KI] der CD4^+ -T-Zellzahl: 18,48 Zellen/ mm^3 [-10,595; 47,550], $p=0,213$).

Wie bereits beschrieben, entspricht die im Vergleichsarm der AMBER-Studie verwendete Kombination von Wirkstoffen nicht der vorgegebenen zVT zur Ableitung des Zusatznutzens. Aus diesem Grund kann gegenüber dieser zVT der Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

Teilpopulation A3: Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

Zur Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion wird die randomisierte, kontrollierte und offene EMERALD-Studie herangezogen. In dieser Studie werden Wirksamkeit und Sicherheit des Wechsels auf DRV/COBI/FTC/TAF mit der Fortführung der bisherigen patientenindividuellen antiretroviralen Therapie bestehend aus bPI + FTC/TDF verglichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somit deckt der Vergleichsarm der Studie die festgelegte zVT für diese Teilpopulation zumindest in Teilen ab. Unklar bleibt, ob bei den Patienten in der Studie eine medizinisch notwendige Indikation zur Umstellung auf eine neue Therapie vorlag.

Morbidität

Die virologische Wirksamkeit wurde im Rahmen der EMERALD-Studie als Anteil der Patienten mit virologischem Rebound (durch zwei Tests bestätigte Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bis Woche 48) und als Anteil der Patienten mit virologischem Erfolg bzw. Versagen (nach FDA-Snapshot-Algorithmus; im Wesentlichen < 50 bzw. ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zum Auswertungszeitpunkt) ausgewertet. In beiden Endpunkten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Da die obere Grenze des 95%-KI der Risikodifferenz des bestätigten virologischen Rebounds innerhalb der 48-wöchigen Behandlungsperiode die zuvor festgelegte Irrelevanzschwelle von 4,0%-Punkten nicht überschritt, konnte darüber hinaus die Nichtunterlegenheit von DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie aus bPI + FTC/TDF festgestellt werden.

In Bezug auf die immunologische Wirksamkeit, die anhand der Veränderung der CD4⁺-T-Zellzahl ausgewertet wurde, ergaben sich im Untersuchungszeitraum keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. AIDS-definierende Ereignisse des Stadiums 4 gemäß der WHO-Definition traten im Behandlungszeitraum bei keinem der untersuchten Patienten auf.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass bezüglich der Endpunktkategorie Morbidität keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellbar sind. Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Morbidität auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

Mortalität

Im Verlauf der EMERALD-Studie waren bis Woche 48 weder im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm noch im Vergleichsarm Patienten verstorben.

Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Mortalität auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

Lebensqualität

Es wurden im Rahmen der EMERALD-Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Auf Basis der vorhandenen Evidenz in der vorliegenden Studie kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt werden.

Nebenwirkungen

Trotz des erhöhten Verzerrungspotentials zuungunsten der Intervention für UE ist es bemerkenswert, dass die Gesamtrate der UE im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm niedriger lag als im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war jedoch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch nicht signifikant. Die in der Studie am häufigsten aufgetretenen UE waren Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö und Kopfschmerz. Diarrhö und Kopfschmerz traten im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Es handelte sich hierbei jedoch hauptsächlich um Grad 1-2 UE. Hinsichtlich der UE „Diarrhöen“ vom Grad 3-4 traten im Interventionsarm sogar weniger Ereignisse auf als im Kontrollarm. Zudem handelt es sich bei „Diarrhöen“ und „Kopfschmerz“ um Ereignisse, die sehr stark einer subjektiven Bewertung unterliegen, so dass das oben genannte hohe Verzerrungspotential zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF hier besonders zum Tragen kommt.

In Bezug auf das Auftreten von SUE wurden im Rahmen der EMERALD-Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Ebenso war auch der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE der Grade 3–4 nach DAIDS in DRV/COBI/FTC/TAF- und im Kontrollarm vergleichbar.

Im Rahmen der EMERALD-Studie wurden außerdem eine Reihe UE von speziellem Interesse ausgewertet. Für die meisten der in dieser Gruppe ausgewerteten UESI ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, lediglich für die UESI „Lipidanomalien“ und „Hautausschlag“ wurden signifikante Unterschiede zuungunsten von DRV/COBI/FTC/TAF beobachtet. Es handelte sich hier überwiegend um UESI vom Grad 1-2. Nur in der Gruppe der „Lipidanomalien“ traten auch Ereignisse mit Grad 3 auf. Diese wurden in beiden Studienarmen vergleichbar selten beobachtet.

Das Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF enthält als NRTI-Sockeltherapie neben FTC das neuartige TAF, wodurch die mit der Anwendung von TDF assoziierten nephrotoxischen Effekte ganz verhindert oder zumindest vermindert werden sollten. Tatsächlich zeigen sich verschiedene Kernparameter der Nierenfunktion wie z.B. die UPCR oder die Beta-2-Mikroglobulin:Kreatinin-Ratio in der EMERALD-Studie im DRV/COBI/FTC/TAF-Arm deutlich verbessert gegenüber der Fortführung der bisherigen ART. Neben den Parametern der renalen Verträglichkeit zeigten auch die absolute (BMD) und normalisierte (T-Score) Veränderung der Knochenmineraldichte in Hüfte und Wirbelsäule signifikant verbesserte Werte zu Woche 48 unter DRV/COBI/FTC/TAF als unter der bisherigen ART.

Insgesamt zeigt der Vergleich des Wechsels der Therapie auf DRV/COBI/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bisherigen individuellen ART bestehend aus bPI und FTC/TDF einen vergleichbaren medizinischen Nutzen hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Zwar wurden in einigen wenigen Fällen (Diarrhö, Kopfschmerz, Hautausschlag) statistisch signifikante höhere Inzidenzen des jeweiligen UE beobachtet, diese waren allerdings vom milden oder moderatem Ausmaß.

Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen/größerer Schaden in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen auf Basis der vorhandenen Evidenz nicht belegt werden.

Fazit

DRV/COBI/FTC/TAF erweist sich in der EMERALD-Studie als wirksames und sicheres Arzneimittel, dessen patientenrelevanter medizinischer Nutzen für antiretroviral vorbehandelte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erwachsene mit HIV-1-Infektion mindestens vergleichbar zur Fortführung der bisherigen ART aus bPI + FTC/TDF ist.

Zusammenfassend kann aufgrund der Datenlage der EMERALD-Studie letztlich kein Zusatznutzen im Sinne der Arzneimittelnutzenverordnung von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion nachgewiesen werden.

Es lässt sich dennoch feststellen, dass die Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF die renale Sicherheit im Vergleich zur Fortführung der bisherigen ART aus bPI + FTC/TDF deutlich verbessert. Während der Studie traten keine Resistenzen auf, was die hohe Wirksamkeit des PI-haltigen Ein-Tabletten-Regimes bestätigt. Zudem führt die Anwendung von DRV/COBI/FTC/TAF als Ein-Tabletten-Regime zu einer merkbaren Verbesserung der Therapieadhärenz im Vergleich zur freien Kombination der Arzneimittel im Kontrollarm, was besonders im Versorgungsalltag eine bedeutende Rolle spielt.

Teilpopulationen A2 und A4: Antiretroviral nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

Es konnten keine relevanten RCT für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion identifiziert werden. Die Zulassung für Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion wurde auf Basis der bestehenden Evidenz für die einzelnen Wirkstoffe von DRV/COBI/FTC/TAF erteilt. Im Paediatric Investigation Plan (PIP) von DRV/COBI/FTC/TAF werden insgesamt zwei klinische Studien benannt, die in der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppe durchgeführt wurden. Die erste Studie GS-US-216-0128 startete im Jahr 2014 mit einem voraussichtlichen Studienende in 2024. Es handelt sich hierbei um eine nicht randomisierte parallele Phase-2/3-Studie, die DRV/COBI mit ATV/COBI in Kombination mit einer Sockeltherapie aus zwei NRTI bei antiretroviral vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren vergleicht. Studienstart für die zweite Studie, GS-US-311-1269, war im Jahr 2015. Dies ist eine offene RCT, die voraussichtlich im Jahr 2020 beendet wird und FTC/TAF-haltige Regime mit FTC/TDF-haltigen Regimen in virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen vergleicht. Als 3. Kombinationspartner innerhalb der Regime werden DRV/RTV, ATV/RTV, Lopinavir/RTV, Efavirenz/RTV, Nevirapin, Raltegravir oder DTG erfasst. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lagen für die beiden klinischen Studien des PIP jeweils noch keine Ergebnisse vor.

Weitere Studien sind im Hinblick auf die Regelungen der zugrundeliegenden Verordnung (EG) Nr. 1901/2006, deren erklärtes Ziel die Förderung der Zulassung von Kinderarzneimitteln im Rahmen ethisch vertretbarer und klinisch hochwertiger Forschungsarbeiten ist, nicht zu erwarten. Die genannte Verordnung sieht vor, dass das Ausmaß neuer oder anderer klinischer Studien auf ein Minimum zu reduzieren ist oder, falls die Durchführung klinischer Prüfungen unumgänglich ist, zumindest in der am wenigsten verletzlichen Gruppe (d. h. bei Erwachsenen statt bei Jugendlichen, bei älteren statt bei jüngeren Kindern) vorgenommen wird. Stattdessen sollte – sofern möglich – auf vorhandene Evidenz bspw. auf publizierte Fallberichte oder auf bereits durchgeführte Studien mit anderen Bevölkerungsgruppen zurückgegriffen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grundsätzlich ist von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion auszugehen. Bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion ist der Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung sehr ähnlich zu den Erwachsenen, weshalb beide anerkannten Klassifikationssysteme der WHO und der amerikanischen Gesundheitsbehörde Centers of Disease Control and Prevention die Jugendlichen- und Erwachsenen-Populationen zusammenfassen. Auch gleichen sich die Therapieprinzipien von Erwachsenen und Jugendlichen in großen Teilen. Folglich werden Jugendliche häufig in den Leitlinien für Erwachsene erfasst. Des Weiteren unterscheidet sich die durch den G-BA festgelegte zVT für antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion lediglich im Zulassungsstatus von TDF, welches keine Zulassung für Jugendliche hat. Für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche und Erwachsene unterscheidet sich die zVT nicht.

Da von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien AMBER und EMERALD ausgegangen wird, gilt das gute Wirkungs- und Sicherheitsprofil von DRV/COBI/FTC/TAF auch für antiretroviral nicht vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche. Bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion handelt es sich um eine vulnerable Population, die sich noch psychisch und körperlich im Reifeprozess befindet. Jugendliche, für die PI-haltige Regime die optimale ART darstellen, profitieren besonders von DRV/COBI/FTC/TAF, da das Ein-Tabletten-Regime hilft, die gefühlte Krankheitslast zu senken, eine regelmäßige Einnahme der Medikation zu fördern und dabei sich weniger schädlich als vergleichbare Regime auf die Entwicklung der Nieren und Knochen auswirkt.

Abschließend ist festzuhalten, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von DRV/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen keine über die aus dem Erwachsenen-Bereich identifizierten Studien hinausgehende Evidenz aus RCT vorliegt. Somit ist auch in der Bewertung von DRV/COBI/FTC/TAF bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion in den Teilpopulationen A2 und A4 zum jetzigen Zeitpunkt kein anderer Zusatznutzen zu erwarten als in den entsprechenden Teilpopulationen der erwachsenen Patienten mit einer HIV-1-Infektion.

Auf Basis dieser vorhandenen Evidenz kann deshalb gegenüber der zVT der Zusatznutzen von DRV/COBI/FTC/TAF sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen als auch bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion nicht belegt werden.

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 HI-Virus ist ein Retrovirus, welches über Körperflüssigkeiten übertragen wird. Es greift die Zellen im Körper an, die für die Immunantwort zuständig sind. Eine unbehandelte HIV-Infektion resultiert zunächst in einer Suppression des Immunsystems durch das Virus mit anschließendem Kollaps, der sich in Form der Erkrankung „Erworbenes Immunschwäche-syndrom“ (engl. acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) äußert und zum Tod führt. Durch die kontinuierliche Mutation des Virus und der Bildung von Reservoirs in Gedächtnis-T-Zellen lässt sich das Virus durch derzeitige Therapieoptionen nicht vollständig eradizieren, d.h. die HIV-Infektion ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht heilbar. Das primäre Ziel der ART ist es, die Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten und Resistenzbildung gegen die antiretroviralen Wirkstoffe zu vermeiden. Dabei sollen ein einfaches Therapieregime sowie eine Reduktion von Langzeittoxizitäten und Nebenwirkungen Beachtung finden. Die Therapie sollte zudem so früh wie möglich begonnen werden. Dadurch wird dem Patienten eine nahezu normale Lebenserwartung ermöglicht.

Die Zielpopulation dieser Nutzenbewertung sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg und mit einer HIV-1-Infektion. Grundsätzlich sind Patienten mit einer HIV-1-Infektion durch Unterschiede in viralen Faktoren (z.B. vorbestehende Resistenzen), im körperlichen Zustand (z.B. Alter oder Komorbiditäten) sowie ihrer Psychoarchitektur (z.B. Verständnis des Patienten für die HIV-Erkrankung) charakterisiert, die für die Therapiewahl entscheidend sind.

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

Da eine Heilung der HIV-Infektion derzeit nicht möglich ist, muss die lebenslang durchzuführende ART personalisiert und auf den individuellen Patienten und seine Situation angepasst werden. Neben einer effektiven und dauerhaften Wirksamkeit, die sich in der konsequenten Senkung der Viruslast unter der Nachweisgrenze ohne Entwicklung von Resistenzen zeigt, ist es wichtig, dass die ART ein niedriges Nebenwirkungsprofil mit wenig Potential für Langzeittoxizitäten hat und eine einfache Einnahme der Medikation ermöglicht.

Im Vergleich zu bereits bestehenden Ein-Tabletten-Regimen handelt es sich bei DRV/COBI/FTC/TAF um das erste Ein-Tabletten-Regime, das einen Wirkstoff aus der Klasse der PI enthält.

Gegenüber freien Wirkstoffkombinationen, die einen PI beinhalten, vereinfacht DRV/COBI/FTC/TAF als Ein-Tabletten-Regime die Tabletteneinnahme, vermindert Einnahmefehler, reduziert dadurch das Krankheitsgefühl und erhöht durch geringere Pillenlast die Adhärenz sowie die Lebensqualität der Patienten. Zudem entspricht DRV/COBI/FTC/TAF der Empfehlung von Leitlinien wie z.B. von der WHO, die sich deutlich für eine fixe Wirkstoffkombination bei der Therapiewahl aussprechen.

Bei sämtlichen Bestandteilen des Ein-Tabletten-Regimes DRV/COBI/FTC/TAF handelt es sich um Wirkstoffe, die in nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten mit einer HIV-1-Infektion empfohlen werden. Bei DRV/COBI/FTC/TAF handelt es sich um ein Therapieregime, das die HIV-Replikation und damit die Krankheitsprogression der HIV-Infektion effektiv unterdrücken kann. Dies konnte in den Phase-3-Studien AMBER und EMERALD mit DRV/COBI/FTC/TAF gezeigt werden.

Aus der Wirkstoffklasse der PI wurde DRV zur Verwendung im Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF ausgewählt. Unter allen zugelassenen Wirkstoffen besitzt DRV die höchste Resistenzbarriere. Von einem DRV-haltigen Regime profitieren insbesondere Jugendliche, solche Patienten, die eine hohe initiale Viruslast und niedrige CD4+-T-Zellzahl aufweisen, die eine niedrige Adhärenz haben oder solche mit bereits bestehenden (Primär-) Resistenzen oder Therapieversagen. Darüber hinaus zeichnet sich DRV durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil aus, ist in Langzeitstudien hinreichend untersucht worden und wird seit mehr als zehn Jahren in der Behandlungsrealität eingesetzt. Dadurch wird dem Patienten nicht nur eine einfache, sondern auch eine sichere Behandlungsoption zur Verfügung gestellt, die im Besonderen bei einer lebenslang verabreichten Therapie essentiell ist.

Mit der Wahl von FTC/TAF als NRTI-Sockeltherapie enthält DRV/COBI/FTC/TAF eine NRTI-Kombination, die aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit bei günstigem Nebenwirkungsprofil zu bevorzugen ist. Insbesondere die schädigende Wirkung auf die Nierenleistung und den Knochenstoffwechsel wurden durch die Weiterentwicklung von TDF zu TAF deutlich verringert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	DRV/COBI/FTC/TAF zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	<i>Teilpopulation A1:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene
		ca. 9.066
		<i>Teilpopulation A2:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg
		ca. 16
		<i>Teilpopulationen A3:</i> Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene
		ca. 57.931
		<i>Teilpopulationen A4:</i> Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg^b
ca. 142		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; TAF: Tenofoviralfenamid		

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	DRV/COBI/FTC/TAF zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	Teilpopulation A1: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen .	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 9.066
		Teilpopulation A2: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 16
		Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen .	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 57.931
		Teilpopulation A4: Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg.	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 142
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; TAF: Tenofoviralfenamid</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)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A ¹	DRV/COBI/FTC/TAF zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	<i>Teilpopulation A1:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen	
		15.788,81 €	143.141.351,46 €
		<i>Teilpopulation A2:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	
		15.788,81 €	252.620,96 €
		<i>Teilpopulationen A3:</i> Antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen ^b	
		15.788,81 €	914.661.552,11 €
		<i>Teilpopulationen A4:</i> Antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ^b	
		15.788,81 €	2.242.011,02 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: DRV/COBI/FTC/TAF ist bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit DRV-Resistenz assoziiert sind (DRV RAM) und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4⁺-T-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen</p> <p>¹Bei der zugelassenen Indikation handelt es sich um ein Anwendungsgebiet, das in die vier Teilpopulationen antiretrovirale nicht vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche aufgeteilt wird (siehe Tabelle 1-7).</p> <p>COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
1.060.297.535,55 €

Durch die Verfügbarkeit des neuen Ein-Tabletten-Regimes DRV/COBI/FTC/TAF entstehen der GKV tatsächlich geringere Kosten. DRV/COBI/FTC/TAF erschließt keine neue Patientenpopulation, sondern substituiert andere Therapieoptionen, auf die Patienten eingestellt werden würden oder bereits wurden. Das Ein-Tabletten-Regime ist günstiger als eine Kombination der bisher auf dem Markt verfügbaren einzelnen Substanzen DRV + COBI + FTC/TAF. Summiert man die einzelnen Substanzen auf, würde dies Kosten in Höhe von 1.342,57 € Netto Apothekenverkaufspreis (AVP) (DRV 636,69 € + COBI 53,14 € + FTC/TAF 652,74 €) pro Packung bzw. 16.334,60 € Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV bedeuten. Zusätzlich zu den beschriebenen klinischen Vorteilen bietet DRV/COBI/FTC/TAF also eine deutlich kostengünstigere Therapiealternative zur bisherigen Therapie.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A ¹	DRV/COBI/FTC/TAF zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	<i>Teilpopulation A1:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene	15.788,81 €	143.141.351,46 €
		<i>Teilpopulation A2:</i> Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	15.788,81 €	252.620,96 €
		<i>Teilpopulationen A3:</i> Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ^b	15.788,81 €	914.661.552,11 €
		<i>Teilpopulationen A4:</i> Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) ^b	15.788,81 €	2.242.011,02 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: DRV/COBI/FTC/TAF ist bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit DRV-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAM) und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-T-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen</p> <p>¹Bei der zugelassenen Indikation handelt es sich um ein Anwendungsgebiet, das in die vier Teilpopulationen antiretrovirale nicht vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche aufgeteilt wird (siehe Tabelle 1-7).</p> <p>COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralfenamid</p>				

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.060.297.535,55 €

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 ¹	DRV/COBI/FTC/TAF zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	<i>Teilpopulation A1^c</i>				
		Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene	4.531,48 € + 6.331,01 € = 10.862,49 €	98.479.334,34 €	
		oder: Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil		13.808,23 €		125.185.413,18 €
		Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene	4.531,48 € + 7.815,87 € = 12.347,35 €	111.941.075,10 €	
		oder: Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid		13.484,40 €		122.249.570,40 €
		Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene	4.531,48 € + 6.715,27 € = 11.246,75 €	101.963.035,50 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene	8.650,95 € + 6.331,01 € = 14.981,96 €	135.826.449,36 €
	Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene	8.650,95 € + 7.815,87 € = 16.466,82 €	149.288.190,12 €
	Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin	Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene	8.650,95 € + 6.715,27 € = 15.366,22 €	139.310.150,52 €
	oder: Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin		14.317,77 €	129.804.902,82 €
<i>Teilpopulation A2^c</i>				
	Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	4.531,48 € + 7.815,87 € = 12.347,35 €	197.557,60 €
	oder: Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid		13.484,40 €	215.750,40 €
	Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	4.531,48 € + 6.715,27 € = 11.246,75 €	179.948,00 €
	Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	8.650,95 € + 7.815,87 € = 16.466,82 €	263.469,12 €
	Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin	Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche	8.650,95 € + 6.715,27 = 15.366,22 €	245.859,52 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	oder:	(ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)	14.317,77 €	229.084,32 €
	Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin			
<i>Teilpopulationen A3^c</i> (Darstellung einer Auswahl aus der als zVT angeführten patientenindividuellen Therapie)				
	Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ^b	10.684,52 € + 1.292,67 € + 7.815,87 € = 19.793,06 €	1.146.631.759,86 €
	Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ^b	13.484,40 €	781.164.776,40 €
	Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ^b	8.650,95 € + 7.815,87 € = 16.466,82 €	953.939.349,42 €
	Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ^b	12.317,90 € + 7.815,87 € = 20.133,77 €	1.166.369.430,87 €
<i>Teilpopulationen A4^c</i> (Darstellung einer Auswahl aus der als zVT angeführten patientenindividuellen Therapie)				
	Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) ^b	10.684,52 € + 1.292,67 € + 7.815,87 € = 19.793,06 €	2.810.614,52 €
	Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) ^b	13.484,40 €	1.914.784,80 €
	Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von	8.650,95 € + 7.815,87 € = 16.466,82 €	2.338.288,44 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

			mindestens 40 kg) ^b		
		Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) ^b	12.317,90 € + 7.815,87 € = 20.133,77 €	2.858.995,34 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: DRV/COBI/FTC/TAF ist bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit DRV-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAM) und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-T-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen</p> <p>c: Darstellung gemäß den in Modul 3 3.3.1 gemachten Angaben.</p> <p>¹Bei der zugelassenen Indikation handelt es sich um ein Anwendungsgebiet, das in die vier Teilpopulationen antiretrovirale nicht vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche aufgeteilt wird (siehe Tabelle 1-7).</p> <p>COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralfenamid; 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)

SYMTUZA® soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d.h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

In der Fachinformation aufgeführte Gegenanzeigen sind:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen eines möglichen Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit:
 - Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
 - Rifampicin
 - Lopinavir/Ritonavir
 - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen:
 - Alfuzosin
 - Amiodaron, Dronedaron, Chinidin, Ranolazin
 - Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung
 - Rifampicin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
- Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Lurasidon
- Triazolam, oral eingenommenes Midazolam
- Sildenafil – wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet, Avanafil
- Simvastatin und Lovastatin
- Ticagrelor

Besondere in der Fachinformation aufgeführte Warnhinweise für die Anwendung beziehen sich auf:

- ART-vorbehandelte Patienten
- Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion
- Fehlfunktion der Mitochondrien
- Ältere Patienten
- Hepatotoxizität
- Nephrotoxizität
- Nierenfunktionsstörung
- Leberfunktionsstörung
- Hämophilie-Patienten
- Schwere Hautreaktionen
- Sulfonamidallergie
- Osteonekrose
- Immunrekonstitutionssyndrom
- Opportunistische Infektionen
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt. Das empfohlene Dosisregime für antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg beträgt eine Tablette, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Dieses Dosisregime gilt auch für antiretroviral vorbehandelte Patienten, die keine Virusmutationen, die mit DRV-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAM) und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine $CD4^+$ -T-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. Bei älteren Patienten und solchen mit leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung soll SYMTUZA[®] mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate ($eGFR_{CG}$) von ≥ 30 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Behandlung mit SYMTUZA[®] sollte bei Patienten mit $eGFR_{CG} < 30$ ml/min nicht eingeleitet werden, da keine Daten über die Anwendung bei dieser Population vorliegen. Die Behandlung mit SYMTUZA[®] sollte bei Patienten mit einer $eGFR_{CG}$ abgesetzt werden, die während der Behandlung unter 30 ml/min absinkt.

Es liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

Weiterhin bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Gemäß dem EU-Risk-Management-Plan sind keine spezifischen Überwachungsmaßnahmen für das Produkt vorgesehen, die über die Routineüberwachung hinausgehen.