

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin /  
Tenofoviralfenamid (Genvoya<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 05.01.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</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.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29

## 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).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## 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)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COBI	Cobicistat
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CrCl	Kreatinin-Clearance
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EVG	Elvitegravir
EFV	Efavirenz
eGFR <sub>CG</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
FTC	Emtricitabin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STR	Single-Tablet-Regime
TAF	Tenofoviralfenamid

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir

**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>	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
<b>Handelsname:</b>	Genvoya®
<b>ATC-Code:</b>	J05AR18

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

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

EVG inhibiert die virale Integrase und verhindert so den Einbau der HIV-DNA in das Wirtsgenom und damit die Replikation des Virus; der CYP3A-Inhibitor COBI steigert die systemische Exposition von EVG.

Nach intrazellulärer Phosphorylierung werden NRTI bei der reversen Transkription (Umschreibung der viralen RNA in provirale DNA) als falsche Substrate in die DNA-Kette eingebaut, induzieren deren Abbruch und verhindern so die Virusreplikation. Wie Tenofoviridisoproxil (TDF) ist TAF ein Prodrug der Wirksubstanz 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.

**Weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen**

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

### 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>Genvoya<sup>®</sup> wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) wie folgt angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Erwachsenen und Jugendlichen <math>\geq 12</math> Jahre und mit einem Körpergewicht von <math>\geq 35</math> kg</li> <li>• Bei Kindern <math>\geq 6</math> Jahre und mit einem Körpergewicht von <math>\geq 25</math> kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.</li> </ul> <p>Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.</p> <p>Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.</p>	<p>19. November 2015 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 8. Dezember 2017</p>	<p>A</p>
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt: <b>Auszug aus 4.2:</b> <i>Ältere Patienten</i> Eine Dosisanpassung von Genvoya bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). <i>Nierenfunktionsstörung</i> Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von <math>\geq 30</math> mL/min ist nicht erforderlich. Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung erlauben. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl <math>&lt; 30</math> mL/min sollte keine Therapie mit Genvoya eingeleitet werden, da zur Anwendung von Genvoya bei dieser Patientenpopulation nur begrenzte Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Genvoya sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). <i>Leberfunktionsstörung</i> Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Genvoya nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Genvoya bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). <i>Kinder und Jugendliche</i> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht <math>&lt; 25</math> kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p><b>Auszug aus 4.4:</b></p> <p><i>Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion</i></p> <p>Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen. Tenofoviralfenamid ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv. Das Absetzen der Therapie mit Genvoya bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Genvoya absetzen, sollten für mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden.</p> <p><i>Lebererkrankung</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.</p> <p><i>Gewicht und metabolische Parameter</i></p> <p>Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapie Richtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.</p> <p><i>Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero</i></p> <p>Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.</p> <p><i>Immun-Reaktivierungs-Syndrom</i></p> <p>Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.</p> <p><i>Opportunistische Infektionen</i></p> <p>Patienten, die Genvoya oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.</p> <p><i>Osteonekrose</i></p> <p>Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.</p> <p><i>Nephrotoxizität</i></p> <p>Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</i></p> <p>Bestimmte Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Genvoya angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation). Genvoya darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Genvoya darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>In einer klinischen Studie (GS-US-292-0106), in der Genvoya bei 23 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten mit einem mittleren Alter von 10 Jahren (Spanne: 8-11 Jahre) angewendet wurde, waren die mittleren Elvitegravir-, Cobicistat-, Emtricitabin-, Tenofovir- und</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Tenofoviralfenamid-Expositionen höher (20-80%) als die mittleren Expositionen, die bei Erwachsenen erreicht wurden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><b>Auszug aus 5.1:</b></p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p><u>HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten</u></p> <p>In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Genvoya einmal täglich (n=866) oder Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg (EVG/COBI/FTC/TDF) einmal täglich (n=867). Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85% waren männlich. 57% waren weiß, 25% farbig, 10% waren asiatischer und 19% hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Spanne: 1,3–7,0), 23% der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von &gt;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 &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup>. Genvoya zeigte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf &lt;50 Kopien/ml statistische Überlegenheit gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF in Woche 144. Der Unterschied betrug 4,2% (95% KI: 0,6%–7,8%). Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 3 der Fachinformation aufgeführt. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn betrug nach 48 Wochen 230 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Genvoya behandelten Patienten und 211 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelten Patienten (p=0,024) und nach 144 Wochen 326 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Genvoya behandelten Patienten und 305 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelten Patienten (p=0,06).</p> <p><u>HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder Efavirenz (EFV)/Emtricitabin (FTC)/TDF, FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder EVG/COBI/FTC/TDF auf Genvoya in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen (n=1.436) untersucht. Die Patienten mussten durch ihre Ausgangstherapie seit mindestens 6 Monaten stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml) und durften vor Studienbeginn kein HIV-1 aufweisen, das Resistenzmutationen gegenüber einem der Wirkstoffe von Genvoya hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Genvoya (n=959) oder dem Verbleib auf ihrem antiretroviralen Regime zu Studienbeginn (n=477) zugeteilt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21–77), 89% waren männlich, 67% waren weiß und 19% waren farbig. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 79–1.951). Die Patienten wurden nach ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 42% der Patienten FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir), 32% der Patienten EVG/COBI/FTC/TDF und 26% der Patienten EFV/FTC/TDF. Die Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Genvoya war dem Verbleib auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts &lt;50 Kopien/ml überlegen (Tabelle 4 der Fachinformation).</p> <p><u>HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Genvoya in einer offenen klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR<sub>CG</sub>: 30–69 ml/min) untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung auf Genvoya seit mindestens 6 Monaten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml). Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26%) 65 Jahre oder älter waren. 79% waren männlich, 63% waren weiß, 18% waren farbig, 14% waren asiatischer und 13% hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Zu Studienbeginn hatten 80 Patienten (33%) eine eGFR<sub>CG</sub> &lt;50 ml/min und 162 Patienten eine eGFR<sub>CG</sub> ≥50 ml/min. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 126–1.813). 144 Wochen nach der Umstellung auf Genvoya hatten 83,1% (197/237 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF nach 144-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte, gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen (mittlere Veränderung -0,8% vs. -3,4%, p&lt;0,001) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung -0,9% vs. -3,0%, p&lt;0,001), einher. Verbesserungen der Knochendichte wurden 96 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Genvoya festgestellt, verglichen mit der Beibehaltung des TDF-haltigen Behandlungsregimes.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Nierenfunktion</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen nach 144-wöchiger Behandlung mittels der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate und dem Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin und nach 96-wöchiger Behandlung mittels dem Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Über die 144-wöchige Behandlung setzte kein Patient Genvoya aufgrund eines therapiebedingten renalen unerwünschten Ereignisses ab im Vergleich zu 12 Patienten, die EVG/COBI/FTC/TDF absetzten (p&lt;0,001). Bei Patienten, die zu Genvoya wechselten, wurde im Vergleich zu denen, die ein TDF-haltiges Regime beibehielten, bis Woche 96 ein verbessertes renales Sicherheitsprofil aufrechterhalten.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Genvoya in einer offenen Studie bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥35 kg (n=50) (Kohorte 1) sowie bei virologisch supprimierten Kindern im Alter von 8 bis &lt;12 Jahren und mit einem Körpergewicht von &gt;25 kg (n=23) (Kohorte 2) untersucht. Bei den Patienten in Kohorte 1 betrug das mittlere Alter 15 Jahre (Spanne: 12–17). 44% waren männlich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren farbig. Zu Studienbeginn lag der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei 4,6 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 &gt;100.000 Kopien/ml. In Woche 48 war die virologische Ansprechrate gegenüber Genvoya bei den nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Bei</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>mit Genvoya behandelten Patienten erreichten 92% (46/50) einen HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm<sup>3</sup>. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zum virologischen Versagen; es gab keine Hinweise auf eine virologische Resistenz gegenüber Genvoya. Bei den Patienten in Kohorte 2 betrug das mittlere Alter 10 Jahre (Spanne: 8-11), und das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn lag bei 32 kg (Spanne: 26-58). 39% waren männlich, 13% waren asiatischer Abstammung und 78% waren farbig. Zu Studienbeginn lag die mediane CD4-Zellzahl bei 969 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 603-1.421) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 39% (Spanne: 30-51%). Nach Umstellung auf Genvoya blieben in Woche 48 100% (23/23) der Patienten in Kohorte 2 supprimiert (HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml). Die mittlere Änderung der Zahl und des prozentualen Anteils der CD4-Zellen lag im Vergleich zu Studienbeginn in Woche 48 bei -90 Zellen/mm<sup>3</sup> und -1,3%. Bis Woche 48 war eine Resistenzanalyse des HI-Virus für keinen der Patienten durchführbar. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Genvoya eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es 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 <sup>a</sup>	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 8. Dezember 2017 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Genvoya<sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 19. November 2015 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechender Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder (≥6 bis &lt;12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥25 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p>	

## 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	Kinder (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder</b>	Eine antiretrovirale Therapie aus zwei NRTI (ABC oder 3TC oder FTC) und einem NNRTI (EFV oder NVP) oder einem PI (ATV oder DRV, jeweils geboostert mit RTV [/r]).
	Kinder (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder</b>	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RTV=Ritonavir		

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

Im Beratungsverfahren vom 23. März 2017 (2017-B-009) wurden für EVG/COBI/FTC/TAF für die Population der Kinder (≥6 bis <12 Jahre, mit einem Körpergewicht ≥25 kg) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

### Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation

- Eine antiretrovirale Therapie aus zwei NRTI (ABC oder 3TC oder FTC oder Zidovudin [AZT]) und einem NNRTI (EFV oder NVP) oder einem PI (Lopinavir [LPV] oder ATV/r oder DRV/r)

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Da FTC und 3TC zulassungsgemäß nicht in Kombination eingesetzt werden dürfen, ergibt sich die Festlegung des Backbones wie folgt: ABC in Kombination mit 3TC oder FTC.

Des Weiteren wird der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses grundsätzlich gefolgt, wobei AZT und LPV nicht berücksichtigt werden: Zwar in den pädiatrischen Leitlinien aufgrund umfangreicher klinischer Evidenz teils noch empfohlen, ist AZT aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils (primär Lipoatrophie und hämatologische Nebenwirkungen) heute nicht mehr als Standardtherapie zu betrachten. Für Erwachsene wird AZT daher explizit nicht mehr empfohlen und für Kinder ist die Kombination aus ABC+3TC bevorzugt einzusetzen. Auch LPV wird aufgrund des ungünstigeren Nebenwirkungsprofils nicht mehr berücksichtigt, zumal primär mit DRV ein deutlich verträglicherer PI verfügbar ist; dies entspricht auch der Deutsch-Österreichischen Leitlinien-Empfehlung für Erwachsene.

**Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation**

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.



## 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)*

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten vor.

Da die Studie GS-US-292-0106 zur Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre und mit einem Körpergewicht  $\geq 25$  kg eingereicht wurde, werden die Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der Teilpopulation der pädiatrischen Patienten dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen:

Alle 23 Patienten erreichten zu Woche 24 ein virologisches Ansprechen. Nach 24 Wochen sank die CD4-Zellzahl der Patienten im Mittel um 150 Zellen/ $\mu$ L. Zu Woche 32 lagen schon Ergebnisse für 19 Patienten vor. Hier zeigt sich eine mittlere Abnahme der CD4-Zellzahl um 79 Zellen/ $\mu$ L. 17 (73,9%) Patienten wiesen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten gar nicht auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (bei  $\geq 5\%$  der Patienten) waren Bauchschmerzen (6 Patienten [26,1%]) und Erbrechen (5 Patienten [21,7%]) aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen, Infektionen der Atemwege (7 Patienten [30,4%]) aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Prellung (2 Patienten [8,7%]) aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Vitamin-D-Mangel (3 Patienten [13,0%]) aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Kopfschmerzen (3 Patienten [13,0%]) aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems und allergische Rhinitis (2 Patienten [8,7%]) aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ( $\geq 6$ bis $< 12$ Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 25$ kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder</b>	Nein
	Kinder ( $\geq 6$ bis $< 12$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 25$ kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder</b>	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HIV=Humanes Immundefizienzvirus		

*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)*

Aufgrund der bislang wenigen zugelassenen Arzneimittel für die pädiatrische Population  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg, respektive mangels Neuzulassungen in den letzten Jahren für diese spezielle Population, ist der therapeutische Bedarf hier besonders hoch. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bei der Erweiterung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF für Kinder eine Einschränkung auf solche Patienten vorgenommen, für die andere Regime aufgrund von Toxizitäten nicht in Frage kommen. Diese Einschränkung erfolgte jedoch nicht auf Basis der vorliegenden Daten, sondern beruht darauf, dass nach Einschätzung der EMA für die sensible Population der Kinder im Rahmen der vorliegenden Studie keine ausreichenden Daten im Hinblick auf die Langzeitsicherheit für eine uneingeschränkte Zulassung vorliegen (geringe Anzahl der Kinder in der Studie, Dauer der Behandlung). Da jedoch ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an verbesserten und vereinfachten Behandlungsregimen für Kinder besteht, erfolgte die Erweiterung der Zulassung in der vorliegenden Form. EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, die neben der hohen Wirksamkeit eine sehr gute Verträglichkeit aufweist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem ist es das erste für diese Population verfügbare STR, das die in der Indikation besonders notwendige Adhärenz bestmöglich unterstützt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF in der pädiatrischen Population wurde, wie mit der EMA abgestimmt und in der Indikation HIV üblich, in einer einarmigen und damit nicht nutzenbewertungsrelevanten Studie (GS-US-292-0106) nachgewiesen, deren Ergebnisse der Studie mit dem Dossier vollumfänglich vorgelegt wurden.

Da vor diesem Hintergrund keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF bei pädiatrischen Patienten ( $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre und einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg) mit HIV-1-Infektion vorliegen, wird rein formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

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

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

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

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie 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 antiretroviralen Therapie und die dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung, konsekutives Therapieversagen und Progression nachhaltig verhindern.

EVG/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 wie folgt angewendet:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 12$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg
- Bei Kindern  $\geq 6$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, FTC oder TFV verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Die Erweiterung der Zulassung für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF umfasst somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Kinder  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre und mit einem Körpergewicht  $\geq 25$  kg, bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen und wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet 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

Um eine patientenindividuell optimale antiretrovirale Therapie lebenslang sicherzustellen, ist der medizinische Bedarf an wirksamen Substanzen mit guter Langzeit-Verträglichkeit, insbesondere in der Substanzklasse der bei mehr als 90% aller behandelten Patienten eingesetzten NRTI, noch immer erheblich – dies gilt umso mehr für Kinder, da Therapiezeitraum und damit Substanzexposition naturgemäß noch einmal deutlich länger sind: 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. Derzeit sind in Deutschland 21 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung von HIV-infizierten Kindern  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre zugelassen und verfügbar. Diese Optionen reduzieren sich in der klinischen Praxis aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Sicherheitsprofil deutlich; ein STR steht bis anhin überhaupt nicht zur Verfügung.

Der derzeit am häufigsten eingesetzte NRTI ist TDF; der im Grunde einzige therapielimitierende Nachteil der Substanz liegt in ihrem renalen und ossären Nebenwirkungsprofil. EVG/COBI/FTC/TAF enthält anstelle von TDF den NRTI TAF: TAF ist eine klinisch hochrelevante, TDF-basierte Neuentwicklung mit einem renal und ossär verbesserten Sicherheitsprofil sowie deutlich geringerer Dosierung und Substanzexposition.

Das bei Erwachsenen bereits breit eingesetzte EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine relevante neue Therapieoption für Patienten  $\geq 6$  bis  $< 12$  Jahre und mit einem Körpergewicht  $\geq 25$  kg dar und deckt hier 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	Kinder ( $\geq 6$ bis $< 12$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 25$ kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder</b>	84-165 <sup>b</sup>
	Kinder ( $\geq 6$ bis $< 12$ Jahre und mit einem Körpergewicht von $\geq 25$ kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder</b>	75-148 <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind entweder nicht-vorbehandelte oder vorbehandelte Patienten – entsprechend beginnen alle Patienten eine oder wechseln ihre antiretrovirale Therapie.  
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend				

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Kinder (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder</b>	13.160,68 €	1.105.497,12 € - 2.171.512,20 €
	Kinder (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder</b>	13.160,68 €	987.051,00 € - 1.947.780,64 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

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)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
987.051,00 €-2.171.512,20 € <sup>a</sup>

a: Spanne unter der Annahme, dass alle Patienten der Zielpopulation entweder nicht-vorbehandelte oder vorbehandelte Patienten sind – entsprechend beginnen alle Patienten eine oder wechseln ihre antiretrovirale Therapie. Entsprechend kann keine Summe über die Anwendungsgebiete gebildet werden und stattdessen wird die rechnerisch ermittelte günstigste respektive teuerste Variante zur Bildung der maximalen Spanne herangezogen.  
 GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				

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>
Nicht zutreffend
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

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	Kinder (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg), die mit HIV-1 infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder</b>	Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 2.644,79 € + 506,38 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>9.903,76 €</u>	Erstes Jahr: 831.915,84 € - 1.634.120,40 €
			Folgejahre: 2.644,79 € + 506,38 € + 6.675,89 € <u>9.827,06 €</u>	Folgejahre: 825.473,04 € - 1.621.464,90 €	
		Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥6 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 2.750,28 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>9.502,87 €</u>	Erstes Jahr: 798.241,08 € - 1.567.973,55 €
			Folgejahre: 2.750,28 € + 6.675,89 € <u>9.426,17 €</u>	Folgejahre: 791.798,28 € - 1.555.318,05 €	
		Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>10.774,81 €</u>	Erstes Jahr: 905.084,04 € - 1.777.843,65 €
			Folgejahre: 4.022,22 € + 6.675,89 € <u>10.698,11 €</u>	Folgejahre: 898.641,24 € - 1.765.188,15 €	
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>10.774,81 €</u>	Erstes Jahr: 905.084,04 € - 1.777.843,65 €		
	Folgejahre: 4.022,22 € + 6.675,89 € <u>10.698,11 €</u>	Folgejahre: 898.641,24 € - 1.765.188,15 €			

## 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					
		Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder $\geq 6$ bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 5.143,95 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>12.542,87 €</u>  Folgejahre: 5.143,95 € + 646,33 € + 6.675,89 € <u>12.466,17 €</u>	Erstes Jahr: 1.053.601,08 € - 2.069.573,55 €  Folgejahre: 1.047.158,28 € - 2.056.918,05 €	
			Kinder $\geq 6$ bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 9.606,48 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>17.005,40 €</u>  Folgejahre: 9.606,48 € + 646,33 € + 6.675,89 € <u>16.928,70 €</u>	Erstes Jahr: 1.428.453,60 € - 2.805.891,00 €  Folgejahre: 1.422.010,80 € - 2.793.235,50 €	
			Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder $\geq 6$ bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 5.342,26 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>12.741,18 €</u>  Folgejahre: 5.342,26 € + 646,33 € + 6.675,89 € + <u>12.664,48 €</u>	Erstes Jahr: 1.070.259,12 € - 2.102.294,70 €  Folgejahre: 1.063.816,32 € - 2.089.639,20 €
				Kinder $\geq 6$ bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 7.585,75 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>14.984,67 €</u>	Erstes Jahr: 1.258.712,28 € - 2.472.470,55 €

## 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				
				Folgejahre: 7.585,75 € + 646,33 € + 6.675,89 € + <u>14.907,97 €</u>	Folgejahre: 1.252.269,48 € - 2.459.815,05 €
		Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 506,38 € + 2.644,79 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>10.884,88 €</u>  Folgejahre: 506,38 € + 2.644,79 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>10.808,18 €</u>	Erstes Jahr: 914.329,92 € - 1.796.005,20 €  Folgejahre: 907.887,12 € - 1.783.349,70 €
			Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 2.750,28 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>10.483,99 €</u>  Folgejahre: 2.750,28 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>10.407,29 €</u>	Erstes Jahr: 880.655,16 € - 1.729.858,35 €  Folgejahre: 874.212,36 € - 1.717.202,85 €
		Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>11.755,93 €</u>  Folgejahre: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>€11.679,23 €</u>	Erstes Jahr: 987.498,12 € - 1.939.728,45 €  Folgejahre: 981.055,32 € - 1.927.072,95 €

## 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				
			Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>11.755,93 €</u>  Folgejahre: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>€11.679,23 €</u>	Erstes Jahr: 987.498,12 € - 1.939.728,45 €  Folgejahre: 981.055,32 € - 1.927.072,95 €
		Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 5.143,95 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>13.523,99 €</u>  Folgejahre: 5.143,95 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>13.447,29 €</u>	Erstes Jahr: 1.136.015,16 € - 2.231.458,35 €  Folgejahre: 1.129.572,36 € - 2.218.802,85 €
			Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 9.606,48 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>17.986,52 €</u>  Folgejahre: 9.606,48 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>€17.909,82 €</u>	Erstes Jahr: 1.510.867,68 € - 2.967.775,80 €  Folgejahre: 1.504.424,88 € - 2.955.120,30 €
		Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 5.342,26 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>13.722,30 €</u>	Erstes Jahr: 1.152.673,20 € - 2.264.179,50 €

## 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				
				Folgejahre: 5.342,26 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>13.645,60 €</u>	Folgejahre: 1.146.230,40 € - 2.251.524,00 €
			Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion <sup>b</sup>	Erstes Jahr: 7.585,75 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>15.965,79 €</u>  Folgejahre: 7.585,75 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + <u>15.889,09 €</u>	Erstes Jahr: 1.341.126,36 € - 2.634.355,35 €  Folgejahre: 1.334.683,56 € - 2.621.699,85 €
	Kinder (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder</b>	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.	Kinder ≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg mit HIV-1-Infektion <sup>c</sup>	Spanne: Erstes Jahr: 9.502,87 € - 22.451,70 €  Folgejahre: 9.426,17 € - 22.191,70 €	Spanne: Erstes Jahr: 712.715,25 € - 3.322.851,60 €  Folgejahre: 706.962,75 € - 3.284.371,60 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die maximale Spanne ergibt sich aus den Jahrestherapiekosten für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg.</p> <p>c: Bildung der Spanne unter Verwendung des günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg oder 40 kg als Unter- und Obergrenze.</p> <p>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion
- Lebererkrankung
- Gewicht und metabolische Parameter
- Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Opportunistische Infektionen
- Osteonekrose
- Nephrotoxizität

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
- Kinder und Jugendliche

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre, Körpergewicht  $\geq 35$  kg) mit einer geschätzten CrCl von  $\geq 30$  mL/min ist nicht erforderlich. Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder  $< 12$  Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung erlauben. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $< 30$  mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF eingeleitet werden, da zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei dieser Patientenpopulation nur begrenzte Daten vorliegen. EVG/COBI/FTC/TAF sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung auf unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden.

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern  $< 6$  Jahren oder einem Körpergewicht  $< 25$  kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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