

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  
(Biktarvy®)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.06.2018

# 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.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27

## 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 .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
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).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
eGFR (eGFR <sub>CG</sub> )	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR nach Cockcroft-Gault [Kreatinin-Clearance])
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HIV-SI	HIV Symptom Index (HIV Symptoms Distress Module Index)
I. E.	Internationale Einheit
INI	Integrase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<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>	Senior 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>	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
<b>Handelsname:</b>	Biktarvy®
<b>ATC-Code:</b>	J05AR20

*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)*

Biktarvy® ist eine Fixkombination aus dem neuen Integrase-Inhibitor (INI) Bictegravir (BIC) und den Nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF).

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 die Virusreplikation. FTC ist ein Nukleosidanalogon von Cytidin und die intrazellulär aus dem Prodrug TAF entstehende Wirksubstanz Tenofovir (TFV) ist ein Nukleotidanalogon von Adenosinmonophosphat.

BIC inhibiert die irreversible Integration der proviralen DNA in das Wirtsgenom, indem BIC an  $Mg^{2+}$ - und  $Mn^{2+}$ -Ionen im katalytischen Zentrum der Integrase bindet. Der Wirkmechanismus ist identisch zu dem der anderen verfügbaren INI, jedoch weist BIC eine optimierte biochemische Struktur auf, mittels derer die mit der Wirksamkeit assoziierte und damit klinisch relevante Anhaftungsdauer an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex deutlich verlängert wird. Dadurch ergeben sich für BIC ein verbessertes Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere und eine potentiell bessere virologische Wirksamkeit.

### Weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren inhibieren durch allosterische Hemmung die Reverse Transkriptase. Protease-Inhibitoren verhindern die Spaltung viraler Makromoleküle, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Entry-Inhibitoren

inhibieren das Eindringen CCR5-troper Viren in die CD4-Zelle durch Bindung an CCR5-Korezeptoren oder blockieren die Fusion zwischen Viren und CD4-Zellen.

### 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>
Biktarvy <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1)	21. Juni 2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von BIC/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten, nicht-vorbehandelten Erwachsenen basieren auf zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien, GS-US-380-1489 (n=629) und GS-US-380-1490 (n=645) über einen Zeitraum von 48 Wochen.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von BIC/FTC/TAF bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen basieren auf einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie, GS-US-380-1844 (n=563) und einer randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Studie, GS-US-380-1878 (n=577) über einen Zeitraum von 48 Wochen.</p> <p><u>HIV-1-infizierte, nicht-vorbehandelte Patienten</u></p> <p>In der Studie GS-US-380-1489 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder BIC/FTC/TAF (n=314) oder ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) (n=315) einmal täglich zu erhalten. In der Studie GS-US-380-1490 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder BIC/FTC/TAF (n=320) oder DTG + FTC/TAF (50 + 200/25 mg) (n=325) einmal täglich zu erhalten.</p> <p>Das mittlere Alter in den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 betrug 35 Jahre (Spanne 18–77), 89% waren männlich, 58% waren weiß, 33% waren farbig und 3% waren asiatischer Abstammung. 24% waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen Subtypen war über alle drei Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 11% waren non-B-Subtypen. Der mittlere HIV-1-RNA-Ausgangswert im Plasma betrug 4,4 log<sub>10</sub> Kopien/mL (Spanne 1,3–6,6). Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 460 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 0–1.636) und 11% hatten eine CD4-Zellzahl von unter 200 Zellen/mm<sup>3</sup>. Achtzehn Prozent der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von über 100.000 Kopien/mL. In beiden Studien erfolgte die Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA zu Studienbeginn (weniger oder gleich 100.000 Kopien/mL, mehr als 100.000 Kopien/mL bis weniger oder gleich 400.000 Kopien/mL oder mehr als 400.000 Kopien/mL), nach CD4-Zahl (weniger als 50 Zellen/μL, 50-199 Zellen/μL oder mehr bzw. gleich 200 Zellen/μL) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).</p> <p>Die Behandlungsergebnisse der Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 der Fachinformation dargestellt.</p> <p>BIC/FTC/TAF war hinsichtlich des Erreichens einer HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL in Woche 48 im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse waren über die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-Viruslast, CD4-Zellzahl zu Studienbeginn und Region ähnlich.</p> <p>In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 lag der mittlere Anstieg der CD4-Zahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei jeweils 207, 229 bzw. 201 Zellen/mm<sup>3</sup> in den gepoolten BIC/FTC/TAF-, den ABC/DTG/3TC- bzw. den DTG + FTC/TAF-Gruppen.</p> <p><u>HIV-1-infizierte, virologisch suppressierte Patienten</u></p> <p>In Studie GS-US-380-1844 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von einem DTG + ABC/3TC- oder einem ABC/DTG/3TC-Regime auf BIC/FTC/TAF in einer randomisierten, doppelblinden Studie an virologisch supprimierten (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n=563). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>3 Monate vor Studieneintritt stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zu Studienbeginn entweder auf BIC/FTC/TAF (n=282) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime (n=281) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 45 Jahre (Spanne 20-71), 89% waren männlich, 73% waren weiß und 22% waren farbig. 17% waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen HIV-1-Subtypen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 5% waren non-B-Subtypen. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 723 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 124–2.444).</p> <p>In Studie GS-US-380-1878 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von entweder ABC/3TC oder FTC/TDF (200/300 mg) plus ATV oder DRV (geboostert mit entweder COBI oder RTV) auf BIC/FTC/TAF in einer randomisierten offenen Studie an virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n=577). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens 6 Monate stabil supprimiert sein und durften keine vorherige Behandlung mit einem INI erhalten haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder auf BIC/FTC/TAF (n=290) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime (n=287) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 46 Jahre (Spanne 20–79), 83% waren männlich, 66% waren weiß und 26% waren farbig. 19% waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 663 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 62–2.582). Die Prävalenz der verschiedenen Subtypen war über die Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 11% waren non-B-Subtypen. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach ihrem vorherigen Behandlungsregime. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 15% der Patienten ABC/3TC plus ATV oder DRV (geboostert mit entweder COBI oder RTV) und 85% erhielten FTC/TDF plus ATV oder DRV (geboostert mit entweder COBI oder RTV).</p> <p>Die Behandlungsergebnisse der Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878 bis Woche 48 sind in Tabelle 4 der Fachinformation dargestellt.</p> <p>BIC/FTC/TAF war dem Kontrollregime in beiden Studien nicht unterlegen. Die Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen waren über die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Region ähnlich.</p> <p>In Studie GS-US-380-1844 lag die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei -31 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf BIC/FTC/TAF umgestellt wurden, und bei 4 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf ABC/DTG/3TC blieben. In Studie GS-US-380-1878 lag die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei 25 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf BIC/FTC/TAF umgestellt wurden, und bei 0 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf ihrem Ausgangsregime blieben.</p> <p><u>Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion</u></p> <p>Die Anzahl der Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion, die mit BIC/FTC/TAF behandelt wurden, ist begrenzt. In Studie GS-US-380-1490 zeigten 7 von 8 Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion zu Studienbeginn, die auf BIC/FTC/TAF randomisiert wurden, zu Woche 48 eine HBV-Suppression (HBV-DNA &lt;29 I. E./mL) und eine HIV-1-RNA von &lt;50 Kopien/mL. Für einen Patienten lagen zu Woche 48 keine Daten zur HBV-DNA vor.</p> <p>In Studie GS-US-380-1878 konnten 100% (8/8) der Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion zu Studienbeginn im BIC/FTC/TAF-Arm eine HBV-DNA von &lt;29 I. E./mL (fehlend=nicht in die Analyse eingeschlossen) und eine HIV-RNA von &lt;50 Kopien/mL bis Woche 48 aufrechterhalten.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BIC/FTC/TAF 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> <p>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, I. E.=Internationale Einheit, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</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)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit HIV-1-Infektion – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen</b>	DTG oder RPV <sup>b</sup> jeweils in Kombination mit FTC + TDF oder FTC + TAF oder ABC + 3TC
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen</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.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: RPV kommt entsprechend der Zulassung nur für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL in Frage.  
 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil

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

Im Beratungsgespräch vom 22. November 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-201) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten) folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) festgelegt:

**Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene**

- Dolutegravir (DTG) oder Rilpivirin (RPV) jeweils in Kombination mit FTC + Tenofoviridisoproxil (TDF) oder FTC + TAF oder Abacavir (ABC) + Lamivudin (3TC)

RPV kommt entsprechend der Zulassung nur für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL in Frage.

**Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene**

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

Damit entsprechen die von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen für die beiden Teilpopulationen vorgeschlagenen zVT den vom G-BA festgelegten zVT. Im Dossier wird somit der Festlegung des G-BA gefolgt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im Folgenden werden die als fazitrelevant eingestuft Ergebnisse für antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene dargestellt (Details siehe Modul 4A).

#### Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
<b>Morbidität</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Verschlechterung Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI)</b>  <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN                      RR: 0,63 [0,41; 0,97], p=0,0354<sup>a</sup></li> <li>• <b>Verbesserung Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI)</b>  <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN                      RR: 1,58 [1,14; 2,18], p=0,0055<sup>a</sup></li> <li>• <b>Verschlechterung Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI)</b>  <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN                      RR: 0,54 [0,35; 0,83], p=0,0047<sup>a</sup></li> <li>• <b>Verbesserung/Verschlechterung Kopfschmerzen (HIV-SI)</b>  <u>Gesamt:</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen ZN                      RR: 1,43 [1,10; 1,88], p=0,0084<sup>a</sup>                      RR: 0,61 [0,38; 1,00], p=0,0478<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Verbesserung Verändertes Aussehen des Körpers, wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI)</b>  <u>CD4-Zellzahl zu Baseline <math>\geq 200</math> Zellen/<math>\mu</math>L:</u>                      Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß: gering)                      RR: 0,42 [0,22; 0,77], p=0,0053<sup>b</sup></li> </ul>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>  <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN                      POR: 0,13 [0,02; 0,96], p=0,0453<sup>a</sup></li> <li>• <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>  <u>Ausgangsviruslast <math>\leq 100.000</math> Kopien/mL:</u> Hinweis auf einen geringen ZN</li> </ul>	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
RR: 0,59 [0,40; 0,87], p=0,0081 <sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Angst (PT)</b>  <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen ZN                POR: 0,21 [0,08; 0,55], p=0,0016<sup>b</sup></li> <li>• <b>Hautausschlag (PT)</b>  <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN                RR: 0,34 [0,12; 0,92], p=0,0338<sup>b</sup></li> <li>• <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>  <u>Gesamt:</u> Hinweis auf einen geringen ZN                RR: 0,74 [0,61; 0,89], p=0,0015<sup>a</sup></li> </ul>	
a: Ergebnis aus dem Vergleich von BIC/FTC/TAF mit ABC/DTG/3TC. b: Ergebnis aus dem Vergleich von BIC/FTC/TAF mit DTG+FTC/TAF. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-SI=HIV Symptom Index, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralfenamid, UE=Unerwünschtes Ereignis, ZN=Zusatznutzen, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

**Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene**

Zusatznutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT	Geringerer Nutzen durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT
Kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen	
BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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	Erwachsene mit HIV-1-Infektion – <b>Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen</b>	Ja
	Erwachsene mit HIV-1-Infektion – <b>Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen</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)*

Das primäre Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist die virologische Suppression und konsekutiv immunologische Rekonstitution. Neben der Wirksamkeit sind vor allem die Nebenwirkungen direkt patientenrelevant und stellen in der ART durch ihren Einfluss auf die Adhärenz die Basis für den virologischen und immunologischen Therapieerfolg dar.

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

### **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene**

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf die Morbidität als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT.

Gerade im Hinblick auf das wichtigste Ziel einer ART – virologische Suppression – weist BIC/FTC/TAF gegenüber der zVT eine vergleichbare Wirksamkeit auf und stellt somit eine hoch wirksame und relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene dar, gleiches gilt für Immunologische Wirksamkeit. Bei der Symptomatik und Verträglichkeit weist BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT diverse signifikante und patientenrelevante Vorteile auf, denen lediglich ein Nachteil gegenüber steht, der auch als solcher gewertet werden kann: So zeigen sich bei dem mittels HIV-SI erfassten Morbiditätspunkt

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomatik fast ausschließlich Vorteile von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zVT, dies in den Analysen zu Fatigue oder Energieverlust (Verschlechterung), Schwindelgefühl oder Benommenheit (Verbesserung) und Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (Verschlechterung) sowie Kopfschmerzen (Verbesserung/Verschlechterung). Diese Bewertung korreliert sowohl mit der verfügbaren klinischen Evidenz als auch mit den Real-Life-Daten zu DTG und ist damit nachvollziehbar und belastbar: So wurde oft beschrieben, dass DTG (insbesondere auch in Kombination mit ABC) häufig mit neuropsychiatrischen Nebenwirkungen assoziiert ist – hier insbesondere Schlaflosigkeit/-störung und Schwindel. Neben den beschriebenen Vorteilen zeigt sich für den Morbiditätsendpunkt Symptomatik lediglich in der Analyse zu Verändertes Aussehen des Körpers wie Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (Verbesserung) bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline  $\geq 200$  Zellen/ $\mu\text{L}$  ein signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF – allerdings erscheint hier sowohl der Zusammenhang mit der CD4-Zellzahl zu Baseline als auch die Assoziation mit BIC/FTC/TAF fraglich. Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen weist BIC/FTC/TAF Vorteile gegenüber der zVT auf: So zeigt sich bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE ein signifikanter Vorteil in der Gesamtpopulation, desgleichen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Das Ergebnis bestätigt bereits vorliegende klinische Evidenz und erscheint damit belastbar, denn gastrointestinale Nebenwirkungen, konkret Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen, werden unter ABC-haltigen Arzneimitteln häufig berichtet. Zudem zeigen sich bei den PT Angst und Hautausschlag Vorteile in der Gesamtpopulation, des Weiteren in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Subpopulation der Patienten mit Ausgangsviruslast  $\leq 100.000$  Kopien/mL.

Insgesamt erweist sich eine Therapie mit BIC/FTC/TAF somit als sehr gut verträglich. Zwar zeigte sich hinsichtlich SUE im Vergleich zur zVT DTG+FTC/TAF ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF, allerdings trat kein SUE bei mehr als drei Patienten auf, womit sich keinerlei Muster über eine Häufung bestimmter Ereignisse abzeichnet, das auf einen Kausalzusammenhang deuten würde. Der signifikante Unterschied scheint allein auf eine Kumulation geringer numerischer Unterschiede bei einzelnen PT zurückzuführen zu sein und erlaubt daher keinen Rückschluss auf eine tatsächlich geringere Verträglichkeit von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG+FTC/TAF. Auch der Abgleich der Art der SUE dieser Studie mit den SUE in der Studie zum Vergleich von BIC/FTC/TAF mit der zVT ABC/DTG/3TC bestätigt einen fehlenden Kausalzusammenhang: So traten lediglich vier PT unter BIC/FTC/TAF sowohl in der einen als auch der anderen Studie auf. Eine tatsächliche Assoziation der SUE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) erscheint somit fraglich und ist medizinisch zudem nicht plausibel. Dies wird auch durch den Vorteil von BIC/FTC/TAF hinsichtlich der Therapieabbrüchen aufgrund UE bestätigt. Entsprechend kann aus diesem Ergebnis kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden.

Insgesamt verbleiben hier deutliche Vorteile, die eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung und auch einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen darstellen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammengefasst erweist sich BIC/FTC/TAF als eine hochwirksame neue Therapieoption, die deutliche Vorteile im Hinblick auf Symptomatik und Verträglichkeit im Vergleich zur zVT aufweist. Diese Vorteile sind vor allem im Kontext der lebenslang notwendigen Therapie von besonderer Bedeutung für die Erreichung der Therapieziele und den dauerhaften Therapieerfolg.

Insgesamt wird für das zbAM in der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

**Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene**

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen vorliegen, die eine adäquate Bewertung der Wirksamkeit, gesundheitsgezogenen Lebensqualität, Verträglichkeit und Sicherheit des zbAM im Vergleich zur zVT bei antiretroviral vorbehandelten Patienten erlauben, wird in dieser Population **kein Zusatznutzen oder Schaden** für BIC/FTC/TAF abgeleitet.

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

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

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

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

Die Fixkombination BIC/FTC/TAF wird zur Behandlung von mit HIV-1 infizierten Erwachsenen angewendet; bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein. Die Zulassung umfasst somit die beiden Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen. BIC/FTC/TAF kann gemäß Zulassung bis zu einer eGFR<sub>CG</sub> von  $\geq 30$  mL/min und damit auch bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden. Der neue INI BIC weist im Vergleich zu anderen INI eine optimierte biochemische Struktur auf, durch die sich nicht nur eine günstige Pharmakokinetik mit langen Halbwertszeiten, sondern vor allem auch ein verbessertes Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere und eine potentiell verbesserte virologische Wirksamkeit ergeben.

Die Zielpopulation für BIC/FTC/TAF sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte HIV-infizierte Erwachsene mit eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 30$  mL/min.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um eine patientenindividuell optimale ART lebenslang sicherzustellen, ist der medizinische Bedarf an wirksamen Substanzen mit guter Langzeitverträglichkeit trotz vielfältiger verfügbarer Optionen noch immer erheblich: Zum einen ist die HIV-Infektion eine lebenslang therapiebedürftige chronische Infektion; zum anderen weisen HIV-Infizierte im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf.

Mit DTG, RAL und EVG sind zwar bereits drei verschiedene, sehr gut wirksame und verträgliche INI verfügbar; diese erfüllen aber entweder aufgrund substanzspezifischer Eigenschaften oder aufgrund ihrer Formulierung/Fixkombinationspartner nach wie vor noch nicht alle Anforderungen an eine optimale Substanz, respektive INI-basierte Therapie. BIC ist ein neuer, hochwirksamer und gut verträglicher INI, der sich aufgrund seiner besonderen molekularen Struktur und des daraus resultierenden Substanzprofils durch eine hohe virologische Potenz, ein distinktes Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere, eine lange Halbwertszeit und ein günstiges Interaktionspotential auszeichnet.

Neben BIC enthält BIC/FTC/TAF den bevorzugt empfohlenen NRTI-Backbone FTC/TAF: TAF ist eine klinisch hochrelevante und wichtige Neuentwicklung auf Basis des früheren NRTI-Standards TDF mit einem renal und ossär deutlich verbesserten Sicherheitsprofil.

Das einfach einzunehmende Eintablettenregime BIC/FTC/TAF ist damit eine relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene, die alle wesentlichen Anforderungen an eine antiretrovirale Langzeittherapie vollumfänglich erfüllt und den derzeit noch bestehenden therapeutischen Bedarf deckt.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Biktarvy <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten: 11.148 Antiretroviral vorbehandelte Patienten: 55.577 <b>Gesamtpopulation:</b> 66.725
<p>a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA)</li> <li>- Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten.</li> </ul> <p>G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>		

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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Biktarvy <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	11.148
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> </ul> <p>G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	11.192,89 €	124.778.337,72 € <sup>b</sup>
	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	11.192,89 €	622.067.247,53 € <sup>b</sup>
a:Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> <li>- Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten.</li> </ul> G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, 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>
746.845.585,25€ <sup>a</sup>
a: Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> <li>- Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten.</li> </ul> G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, 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			
A	Biktarvy® wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	11.192,89 €	124.778.337,72 € <sup>b</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> </ul> G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus				

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>
124.778.337,72 € <sup>a</sup>
a: Diese Angabe berücksichtigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> </ul> G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, 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) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Biktarvy <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 14.394,47 €	Erstes Jahr: 160.469.551,56 €
		Dolutegravir <sup>c</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		Folgejahre: 14.317,77 €	Folgejahre: 159.614.499,96 €
				16.466,82 €	183.572.109,36 €
		Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		9.455,98 €	105.415.265,04 €
		Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid <sup>e</sup>		13.484,40 €	92.930.353,18 € <sup>f</sup>
		Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil <sup>e</sup>		13.808,23 €	95.162.090,32 € <sup>f</sup>
		Rilpivirin <sup>e</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erstes Jahr: 11.262,41 €	Erstes Jahr: 77.617.078,92 € <sup>f</sup>	Folgejahre: 11.185,71 €
	Biktarvy <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.	Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Spanne: Erstes Jahr: 10.732,06 € - 20.393,77 €	Spanne: Erstes Jahr: 596.455.698,62 € - 1.133.424.555,29 €
				Folgejahre: 10.732,06 € - 20.133,77 €	Folgejahre: 596.455.698,62 € - 1.118.974.535,29 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro <sup>c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen, was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination.</p> <p>c: Diese Angabe berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> <li>- Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten.</li> </ul> <p>d: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: einmal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung von Dolutegravir angepasst werden.</p> <p>e: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL.</p> <p>f: Entsprechend Abschnitt 3.2.4 in Modul 3 wird hier der Anteil der Patienten, für den laut Zulassung tatsächlich eine Therapie mit RPV in Frage kommt, zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Gesamtpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten verwendet (61,82%).</p> <p>G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

BIC/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) angewendet werden und im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden. BIC/FTC/TAF muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida eingenommen werden und muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von eisenhaltigen Ergänzungsmitteln oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

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
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit einer geschätzten CrCl von  $\geq 30$  mL/min ist nicht erforderlich. Die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF wird bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $< 30$  mL/min nicht empfohlen, da zur Anwendung von BIC/FTC/TAF in dieser Population keine ausreichenden Daten vorliegen.

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF 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 BIC/FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von BIC/FTC/TAF bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber vor. Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF bei Kindern  $< 18$  Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von BIC oder TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit FTC hin. BIC/FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF auf Neugeborene/Kleinkinder, deshalb sollte BIC/FTC/TAF in der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen auf keinen Fall stillen.