

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/
Tenofoviridisoproxil (Stribild[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.06.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (als Einheit der CD4-Zellzahl wird Zellen/ μ L oder Zellen/ mm^3 als Äquivalent verwendet)
COBI	Cobicistat
CYP450	Cytochrom P450
DHHS	Department of Health and Human Services
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EFV	Efavirenz
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor (alternative Abkürzungen, z. B. in Leitlinien: InSTI, INSTI, ITI)
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PI	Protease-Inhibitor
RAL	Raltegravir
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
SOC	System organ class
STR	Single-Tablet-Regimen
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
UE	Unerwünschtes Ereignis

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Planegg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences International Ltd., UK
Anschrift:	Cambridge CB21 6GT Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil
Markenname:	Stribild®
ATC-Code:	J05AR09

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)

Stribild® ist ein Single-Tablet-Regimen (STR) aus Elvitegravir (EVG, Integrase-Inhibitor [INI]), Cobicistat (COBI, Booster), Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (FTC+TDF, nukleos(t)idale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]):

EVG hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, wodurch der Einbau der HIV-DNA in das Wirtsgenom und so die weitere Replikation des Virus verhindert wird. **COBI**, selbst ohne antiretrovirale Aktivität, ist ein selektiver Inhibitor der CYP3A-Unterfamilie des Cytochrom-P450-Systems, der durch Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus die systemische Exposition von CYP3A Substraten wie EVG steigert. Nach intrazellulärer Phosphorylierung werden **FTC** und **TDF** bei der reversen Transkription als falsche Substrate in die DNA-Kette eingebaut und induzieren einen Kettenabbruch.

NRTI: Insgesamt sind 5 weitere NRTI verfügbar, die sich hinsichtlich Wirkung, Resistenz- und Nebenwirkungsprofil zum Teil erheblich von FTC und TDF unterscheiden.

INI: Raltegravir unterscheidet sich von EVG durch die Adhärenz-beeinflussende zweimal tägliche Gabe.

Weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen:

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren: NNRTI inhibieren die Reverse Transkriptase durch allosterische Hemmung.

Protease-Inhibitoren: PI inhibieren die Spaltung eines viralen Makromoleküls in Untereinheiten, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen und die Infektion weiterer Zellen verhindert wird.

Entry-Inhibitoren: Maraviroc bindet selektiv an den CCR5-Corezeptor, wodurch das Eindringen CCR5-troper Viren in die Zielzelle verhindert wird. Der Fusions-Inhibitor Enfuvirtid unterbindet die Fusion zwischen Virus und CD4-Zelle.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.

Die Zulassung deckt somit zwei Patientenpopulationen ab, siehe Tabelle 1-5.

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind [...].	24.05.2013	A
Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, [...] bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.	24.05.2013	B

a: Angabe „A“ bis „Z“.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten).	<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EFV/FTC/TDF) • Atazanavir/r*+Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil[#] (ATV/r+FTC/TDF) • Raltegravir+Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil[#] (RAL+FTC/TDF)
B	Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild [®] assoziiert sind (vorbehandelte Patienten).	Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
* geboostert mit Ritonavir
[#] Zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden von Gilead für die fixe Dosiskombination EVG/COBI/FTC/TDF 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten weitere zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen und dargestellt. Entsprechung der Information zur Prüfung auf formale Vollständigkeit und der am 29. Mai 2013 durchgeführten Beratung wurden die Daten-Analysen in das Modul 5 transferiert – ungeachtet dessen bleibt Gilead Sciences bei der Auffassung, dass auch diese beiden Therapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen sind

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im Beratungsverfahren (§ 8 AM-NutzenV, 05.02.2013; Beratungsanforderung 2012-B-063) wurde für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen \geq 18 Jahren, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind“ festgelegt:

- 2 NRTI (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder Abacavir/Lamivudin) + Efavirenz

Entsprechend der klinischen Evidenz und der Leitlinien ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis in der antiretroviralen Initialtherapie jedoch eine Substanzklassen-Kombination von 2 NRTI mit einem 3. Partner aus der Klasse der NNRTI oder der PI oder der INI - die Substanzklassen sind als gleichberechtigt und nicht als alternativ oder austauschbar anzusehen. Die Auswahl einer einzigen zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht weder der klinischen Evidenz noch Leitlinien-Empfehlungen noch klinischer Praxis und kann demzufolge auch nicht als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis angesehen werden. Diese bildet somit nur einen Teil der Zulassungspopulation ab. Die von Gilead Sciences vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie umfasste entsprechend ihrer Definition gemäß AM-NutzenV § 6 den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis – also alle Regime, die in den Leitlinien übereinstimmend als gleichberechtigt empfohlen werden:

- 2 NRTI (FTC/TDF) + 1 NNRTI (EFV) UND
- 2 NRTI (FTC/TDF) + 1 PI (ATV/r oder Darunavir/r) UND
- 2 NRTI (FTC/TDF) + 1 INI (RAL)

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht somit einem der drei von Gilead Sciences vorgeschlagenen Regime.

Im Beratungsverfahren (§ 8 AM-NutzenV, 29.05.2013; Beratungsanforderung 2013-B-017) wurde für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen \geq 18 Jahren, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind“ festgelegt:

- eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Generell wird unterschieden zwischen der Umstellung supprimierter Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Verbesserung der Adhärenz und der Umstellung aufgrund von virologischem Versagen. Um eine dauerhafte virologische Suppression lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite verschiedener Therapie-Optionen zur Umstellung und Sequenzierung zwingend notwendig. Die Substanzauswahl bei einer Umstellung muss sich an der Umstellungsindikation (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Therapievereinfachung) und dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren - das führt zu einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen; ein substanzspezifischer Therapiestandard existiert nicht. Entsprechend ist für diese Population eine individuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

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)

In der folgenden Auflistung werden nur die signifikanten Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen EVG/COBI/FTC/TDF und EFV/FTC/TDF, ATV/r+FTC/TDF bzw. RAL+FTC/TDF dargestellt (für eine detaillierte Darstellung aller Ergebnisse siehe Module 4A und 4B).

Kodierung A: nicht-vorbehandelte Patienten

Die Patientenpopulation der **nicht-vorbehandelten** Patienten (≥ 18 Jahre) umfasst auch die nicht-vorbehandelten Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind. Der **nicht-vorbehandelte** Anteil der Gesamt-Population der Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, ist durch die Gesamt-Population der nicht-vorbehandelten Patienten abgedeckt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	
Nutzen	Schaden
<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen (Snapshot; Nichtunterlegenheit): Woche 48: S102: RD [95%-KI]: 3,6 [-1,6;8,8] S104: RD [95%-KI]: 9,2 [-9,9;28,3] Woche 96: S102: RD [95%-KI]: 2,7 [-2,9;8,3] • Neurologische & psychiatrische Ereignisse: Woche 48: OR [95%-KI]: 0,46 [0,34;0,61] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,45 [0,33;0,61] • Hautausschläge: Woche 48: OR [95%-KI]: 0,54 [0,38;0,76] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,61 [0,43;0,86] • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC): Woche 48: OR [95%-KI]: 0,64 [0,46;0,89] • Erkrankungen des Nervensystems (SOC): Woche 48: OR [95%-KI]: 0,55 [0,41;0,75] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,58 [0,42;0,78] <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwindel: Woche 48: OR [95%-KI]: 0,21 [0,13;0,34] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,22 [0,14;0,36] • Psychiatrische Erkrankungen (SOC): Woche 48: OR [95%-KI]: 0,59 [0,44;0,79] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,64 [0,47;0,86] <ul style="list-style-type: none"> ○ Abnorme Träume: Woche 48: OR [95%-KI]: 0,41 [0,22;0,78] Woche 60: OR [95%-KI]: 0,22 [0,06;0,77] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,49 [0,33;0,71] 	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CD4-Zellzahl: Woche 48: MWD [95%KI]: 36,26 [12,42;60,10] Hedges' g: 0,22 [0,07;0,37]) • SUE: Woche 48: OR [95%-KI]: 1,77 [1,06;2,97] Woche 96: OR [95%-KI]: 1,85 [1,17;2,93] • Renale Ereignisse: Woche 96: OR [95%-KI]: 4,60 [1,14;18,54] • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC): Woche 48: OR [95%-KI]: 1,44 [1,08;1,91] <ul style="list-style-type: none"> ○ Übelkeit: Woche 48: OR [95%-KI]: 1,61 [1,09;2,38] Woche 96: OR [95%-KI]: 1,58 [1,07;2,32]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF	
Nutzen	Schaden
<ul style="list-style-type: none"> ○ Schlaflosigkeit: Woche 48: OR [95%-KI]: 0,62 [0,39;0,98] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,63 [0,41;0,99] ● Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC): Woche 48: OR [95%-KI]: 0,60 [0,44;0,81] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,65 [0,48;0,89] ○ Hautausschlag: Woche 48: OR [95%-KI]: 0,49 [0,30;0,81] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,50 [0,30;0,82] 	
Es treten deutlich weniger Nebenwirkungen unter EVG/COBI/FTC/TDF als unter EFV/FTC/TDF auf. In der Gesamtschau verbleibt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.	

Kodierung B: Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind

Es waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine zur Beantwortung der Fragestellung geeigneten Daten aus Studien verfügbar. Dessen ungeachtet sind hier dargestellte Ergebnisse zu den nicht-vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, übertragbar (siehe Begründung).

Die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt eine patientenindividuelle nicht substanzspezifizierte Therapie dar und besteht somit aus einer Vielzahl möglicher Kombinationen. Zur Konkretisierung und Schaffung einer generellen Vergleichbarkeit wurden drei repräsentative Therapien nach folgenden Kriterien ausgewählt: EVG/COBI/FTC/TDF ist eine Dreifachkombination aus Backbone und 3. Partner – insofern ist diese Substanzklassenkombination auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzunehmen. Die Mehrzahl der Patienten verbleibt auch nach Umstellung auf einer Dreifachkombination. Während FTC/TDF dabei den am häufigsten verwendeten Backbone-Standard darstellt, werden bei den 3. Partnern primär Substanzen aus den Substanzklassen PI, NNRTI und INI eingesetzt, für die mit EFV, ATV/r und RAL drei breit eingesetzte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Substanzen stellvertretend ausgewählt wurden. Als repräsentative Regime ergeben sich somit EFV, ATV/r und RAL, jeweils in Kombination mit FTC/TDF.

Vergleich EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF	
Nutzen	Schaden
<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Ansprechen (Snapshot): Woche 48: RD [95%-KI]: 3,0 [-1,9;7,8] Woche 96: RD [95%-KI]: 1,1 [-4,5;6,7] • Knochenfrakturen: Woche 96: OR [95%-KI]: 0,28 [0,09;0,86] • Augenerkrankungen (SOC): Woche 48: OR [95%-KI]: 0,19 [0,11;0,33] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,27 [0,17;0,43] <ul style="list-style-type: none"> ○ Skleraler Ikterus: Woche 48: OR [95%-KI]: 0,03 [0,01;0,14] Woche 96: OR [95%-KI]: 0,03 [0,01;0,14] 	
<p>Im Hinblick auf das günstigere Nebenwirkungsprofil von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu ATV/r+FTC/TDF wird in der Gesamtschau ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>	

Vergleich EVG/COBI/FTC/TDF vs. RAL+FTC/TDF	
Nutzen	Schaden
	<ul style="list-style-type: none"> • UE: Woche 48: OR [95%-KI]: 2,79 [1,08;7,20]
<p>Gegen RAL+FTC/TDF zeigt der indirekte Vergleich für EVG/COBI/FTC/TDF sowohl eine gleichwertige Wirksamkeit als auch ein äquivalentes Sicherheitsprofil. Auf Basis der patientenrelevanten Adhärenz-Vorteile, die sich durch die Formulierung ergeben, wird für EVG/COBI/FTC/TDF gegen die Vergleichstherapie RAL+FTC/TDF ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>	

Zur Unterstützung der Übertragbarkeit wurden erste 12-Wochen Ergebnisse der einarmigen Studie GS-US-236-0123 zur Therapieumstellung virologisch supprimierter Patienten unter RAL+FTC/TDF auf EVG/COBI/FTC/TDF dargestellt:

Virologisches Ansprechen (Snapshot):

12 Wochen nach Umstellung lag die Viruslast bei allen Patienten unter der Nachweisgrenze.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Veränderung der CD4-Zellzahl

Nachdem die Patienten zu Baseline schon durch die Vorbehandlung hohe CD4-Zellzahlen aufwiesen, stieg die durchschnittliche CD4-Zellzahl bis Woche 12 auf 744 Zellen/ μ L an ($p=0,25$).

Unerwünschte Ereignisse

Es gab keine Todesfälle; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4 oder Therapieabbrüche aufgrund UE traten nicht auf.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten).	ja
B	Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild [®] assoziiert sind (vorbehandelte Patienten).	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ziel einer antiretroviralen Therapie (ART) ist die dauerhafte virologische Suppression unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL, um so infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern und eine Immunrestitution zu erreichen. Da vor allem auch Nebenwirkungen – primär solche, die den HIV-Infizierten hinsichtlich Lebensqualität und/oder durch eine mögliche Stigmatisierung maßgeblich beeinträchtigen - einen erheblichen Einfluss auf die dringend notwendige hohe Therapieadhärenz, und damit auch auf das Risiko von Resistenzen und virologischem Versagen, haben können, ist eine Minimierung der Nebenwirkungen einer ART von immenser Wichtigkeit für den dauerhaften Therapieerfolg.

Bei den Endpunkten virologisches Ansprechen, Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens und Veränderung der CD4-Zellzahl zeigt EVG/COBI/FTC/TDF eine gleichwertige bzw. nichtunterlegene Wirksamkeit gegenüber EFV/FTC/TDF. Hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl besteht zu Woche 48 sogar ein Vorteil von EVG/COBI/FTC/TDF, was besonders zu Beginn einer ART patientenrelevant ist, weil mit einem rascherem Anstieg der CD4-Zellzahl das Immunsystem schneller rekonstituiert und so der für die Entwicklung Aids-definierender Erkrankungen riskante CD4-Zellbereich rascher verlassen wird. Es zeigen sich unter EVG/COBI/FTC/TDF deutliche patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE, neurologischen & psychiatrischen Ereignissen, Hautausschlägen, allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems (u. a. Schwindel), psychiatrischen Erkrankungen (u. a. abnorme Träume, Schlaflosigkeit) und Erkrankungen von Haut und Unterhautzellgewebe (u. a. Hautausschlag). Nachteile zeigen sich bei SUE, renalen Ereignissen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Der Unterschied in den SUE beruht auf Unterschieden in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in Studie S102, v. a. Cellulitis und Appendicitis. Beide Infektionen wurden vom jeweiligen Prüfarzt in jedem individuellen Fall als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt; zudem zeigen sich in den Studien S104 und S103 keine entsprechenden Unterschiede. Ein Zusammenhang mit EVG/COBI/FTC/TDF ist insofern medizinisch nicht plausibel. Korrigiert man um diese beiden Diagnosen, geht der signifikante Unterschied verloren.

Den unter ART allgemein häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen. liegt ein komplexer, kombinierter Effekt aus HIV-Infektion, Immunstatus und ART und zugrunde. Der Unterschied zuungunsten von EVG/COBI/FTC/TDF beschränkt sich auf die kränkeren Subgruppen: Möglicherweise führt der zusätzliche gastrointestinale Einfluss der HIV-Infektion zu einem additiven Effekt von Infektion und Medikation, der zusammen mit EVG/COBI/FTC/TDF ausgeprägter ist als bei dem gastrointestinal gut verträglichen EFV-basierten Regime. Verbessert sich der Immunstatus durch die Therapie, ist davon auszugehen, dass der Unterschied wieder verschwindet.

Der Hinweis auf einen geringen Schaden bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wird durch den Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, und durch einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich allgemeiner Erkrankungen bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Baseline ≤ 350 Zellen/ μL ausgeglichen. Somit verbleiben Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Hautausschlag, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrischen Ereignissen - insgesamt treten deutlich weniger Nebenwirkungen unter EVG/COBI/FTC/TDF auf als unter EFV/FTC/TDF. In der Gesamtschau verbleibt ein **Beleg** für einen **geringen** Zusatznutzen.

Im Vergleich zu ATV/r+FTC/TDF zeigt sich EVG/COBI/FTC/TDF bei den Endpunkten virologisches Ansprechen, Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens und Veränderung der CD4-Zellzahl gleichwertig bzw. nichtunterlegen wirksam. Hinsichtlich der sicherheitsbezogenen Endpunkte SUE, UE Grad 3-4, Knochenfrakturen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (u. a. Diarrhoe) und Augenerkrankungen (u. a. skleraler Ikterus) zeigten sich Vorteile unter EVG/COBI/FTC/TDF. Nachteile zeigen sich hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl bei Patienten mit CD4-Zellzahl zu Baseline ≤ 350 Zellen/ μL - allerdings nur in einer Subgruppe mit der Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunktes und ohne Auswirkung auf die Bewertung der Wirksamkeit. Auch bei UE Grad 3-4 bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringen Schaden, dem jedoch ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bei diesem Endpunkt in der Subgruppe der Patienten mit Ausgangsviruslast > 100.000 Kopien/mL gegenübersteht. In der Gesamtschau verbleibt somit ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen.

Gegen RAL+FTC/TDF zeigt der indirekte Vergleich für EVG/COBI/FTC/TDF sowohl eine gleichwertige Wirksamkeit als auch ein äquivalentes Sicherheitsprofil. Durch die Formulierung weist EVG/COBI/FTC/TDF jedoch erhebliche patientenrelevante Vorteile auf - dies sowohl hinsichtlich der einmal täglichen Gabe als auch in Bezug die Vermeidung der selektiven Nicht-Adhärenz. Der Einsatz eines STR bedingt die gleichzeitige Einnahme aller Komponenten, was zu einem verbesserten klinischen Outcome hinsichtlich der virologischen Suppression sowie zu weniger Hospitalisierungen führt, und damit für den Patienten hochrelevant ist. Auf Basis der formulierungs-bedingten, patientenrelevanten Adhärenz-Vorteile, wird für EVG/COBI/FTC/TDF gegen die Vergleichstherapie RAL+FTC/TDF ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen abgeleitet.

Das **Anwendungsgebiet B** umfasst die „Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen ≥ 18 , bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind“.

Grundsätzlich unterscheidet man in der ART zwei Patientenpopulationen:

1. Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten
2. Patienten, die antiretroviral behandelt werden

In den Empfehlungen zur Umstellung behandelter Patienten wird in allen relevanten Leitlinien zwischen zwei Indikationen unterschieden:

- Supprimierte Patienten: Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Therapievereinfachung und Unterstützung, resp. Verbesserung der Adhärenz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten von virologischem Versagen: Umstellung aufgrund des virologischen Versagens

Diese Unterscheidung ergibt sich aus der Grundvoraussetzung für die virologische Wirksamkeit einer ART: dem Vorliegen von Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die antiretrovirale Wirkstoffe assoziiert sind.

Die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Resistenz-assoziierte Mutationen ist von elementarer Bedeutung: Ein vorbehandelter Patient, dessen Virus keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist, entspricht hinsichtlich des Resistenz-Status einem nicht-vorbehandelten Patienten. Damit ist dieser Patient als funktionell nicht-vorbehandelt zu definieren - womit beide Populationen (nicht-vorbehandelt und vorbehandelt ohne Resistenzen) als gleichgestellt zu betrachten sind. Vor dem Hintergrund der Gleichstellung können klinische Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten somit auf vorbehandelte Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen übertragen werden.

Die Rationale der Übertragbarkeit der klinischen Daten lässt sich zudem wie folgt belegen:

1. Die DHHS-Leitlinien führen explizit aus: „Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können.“ Entsprechend ist davon auszugehen, dass die nachgewiesene Wirksamkeit eines antiretroviralen Regimes bei nicht-vorbehandelten Patienten auf supprimierte vorbehandelte Patienten übertragen werden kann.
2. Die Übertragbarkeit der Daten ist auch rein mechanistisch nachvollziehbar:

Eine Initialtherapie muss ausreichend virologisch wirksam sein, um das Virus erfolgreich zu kontrollieren und die Ausgangsviruslast unabhängig von ihrer Höhe unter die Nachweisgrenze zu senken. Antiretrovirale Therapieregime, die zur Umstellung supprimierter Patienten eingesetzt werden, müssen hingegen lediglich ausreichend virologisch wirksam sein, um die Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten. Entsprechend muss die virologische Potenz einer antiretroviralen Initialtherapie mindestens so hoch sein wie die eines Regimes, auf das ein supprimierter Patient umgestellt wird. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass klinische Daten zur virologischen Wirksamkeit bei nicht-vorbehandelten Patienten direkt auf die Umstellung vorbehandelter Patienten übertragbar sind, sofern diese keine Resistenzen gegen die Substanzen aufweisen.

Unter Therapie auftretende Nebenwirkungen sind primär **Substanz-** und nicht **Virus-**assoziert, woraus schlussgefolgert werden kann, dass die Höhe der Viruslast zu Beginn einer bestimmten Therapie keinen Einfluss auf die auftretenden Nebenwirkungen hat. Entsprechend wird auch bei dem Bericht zum Sicherheitsprofil in den Fachinformationen zu den verschiedenen antiretroviralen Substanzen nicht zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten unterschieden – ganz im Gegenteil beruht das berichtete Sicherheitsprofil stets auf Basis des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3. Die EMA hat für EVG/COBI/FTC/TDF sowohl die Zulassung für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch die Zulassung für Patienten erteilt, die keine Resistenzen gegen einen der drei enthaltenen antiretroviralen Substanzen aufweisen. Vor dem Hintergrund der aktuellen EMA-Veröffentlichung zur Rationale der Extrapolation von Daten und im Hinblick auf die Tatsache, dass diese Zulassung ausschließlich auf Basis klinischer Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten eingereicht wurde, muss geschlussfolgert werden, dass die EMA die beiden Populationen auf Basis der dargestellten wissenschaftlichen Rationale funktionell gleichgestellt hat. Mit Erteilung dieser Zulassung ist also davon auszugehen, dass die EMA die Übertragbarkeit dieser Daten als gegeben ansieht.

In logischer Konsequenz bedeutet die dargestellte grundsätzliche Übertragbarkeit der Daten, dass auch ein in den klinischen Studien zu nicht-vorbehandelten Patienten gefundener Zusatznutzen auf die vorbehandelte Patientenpopulation zu übertragen ist. Die Übertragbarkeit der Daten wird durch die Ergebnisse der einarmigen Studie GS-US-236-0123 unterstützt. Nach Umstellung von RAL+FTC/TDF auf EVG/COBI/FTC/TDF zeigten alle Patienten zu Woche 12 virologisches und immunologisches Ansprechen. Es traten keine Todesfälle, SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Aufgrund der Übertragbarkeit der Daten besteht bei erwachsenen HIV-1-Infizierten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind, für EVG/COBI/FTC/TDF ein **Hinweis** auf einen **geringen** Zusatznutzen gegen die zweckmäßigen Vergleichstherapien EFV/FTC/TDF, ATV/r+FTC/TDF und RAL+FTC/TDF.

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)

EVG/COBI/FTC/TDF wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind; die Zulassung ist auf Patienten mit einer errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von >70 mL/min beschränkt. Die Indikation umfasst somit neben antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten eine weitere Population von Patienten, die ausschließlich durch das Fehlen von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen die 3 antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF definiert ist. Da von der Europäischen Zulassungsbehörde keinerlei Einschränkung hinsichtlich des Behandlungsstatus vorgenommen wurde, umfasst diese Indikation neben den nicht-vorbehandelten somit auch vorbehandelte Patienten, sofern diese keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweisen. Im Folgenden werden die beiden Anwendungsgebiete zusammen beschrieben:

Das generelle Ziel einer ART ist es durch Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und chronische Immunaktivierung zu reduzieren. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der Therapie und eine dauerhafte Suppression der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/mL können Resistenzbildung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern.

Der Therapiebeginn richtet sich primär nach dem immunologischen Status, sekundär sind weitere Faktoren wie Viruslast, Komorbiditäten oder Schwangerschaft zu berücksichtigen. Die Verträglichkeit und die Adhärenz sind bei der Therapie von besonderer Bedeutung. Zudem sollte „ein frei und ohne Druck zustande gekommener Patientenwunsch nach einer ART zum Schutz von Partnerinnen/Partnern als hinreichende Therapieindikation betrachtet werden, auch wenn keine der obigen individuellen Indikationskriterien erfüllt sind“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Umstellung der ART kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentiellen Interaktionen notwendig werden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptgründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren. Entsprechend umfassen evidenzbasierte Leitlinien generelle Hinweise für die Umstellung, auf deren Basis das alternative Therapieregime zusammengestellt werden sollte.

Die Zielpopulation umfasst somit

- HIV-infizierte, antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene ≥ 18 Jahre mit einer eGFR >70 mL/min und
- HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre mit einer eGFR >70 mL/min, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert 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)

In Deutschland sind derzeit 25 Arzneimittel aus vier verschiedenen Substanzklassen für die antiretrovirale Initialtherapie zugelassen. Bei näherer Betrachtung der per se zugelassenen Arzneimittel wird allerdings deutlich, dass nur mehr wenige Substanzen tatsächlich für die Initialtherapie empfohlen werden – die meisten der zugelassenen Substanzen sind heute primär aufgrund von Toxizitäten oder unzureichender Wirksamkeit obsolet. Während bei den NNRTI drei sowie bei den PI insgesamt vier empfohlene Substanzen für nicht-vorbehandelte Patienten zur Verfügung stehen, gab es mit Raltegravir bis anhin lediglich einen INI. Von besonderer Bedeutung ist der Wirkmechanismus, der zur Folge hat, dass auch Patienten mit Primärresistenzen gegenüber anderen antiretroviralen Substanzen erfolgreich behandelt werden können. Darüber hinaus zeichnen sich INI durch eine sehr gute antiretrovirale Wirksamkeit mit distinkt rascher Absenkung der Viruslast bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit aus. Aufgrund der Halbwertszeit muss die Gabe von Raltegravir jedoch zweimal täglich erfolgen. Da die Einmalgabe jedoch nachgewiesenermaßen ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Adhärenz und damit auf die klinische Progression ist, besteht ein klarer medizinischer Bedarf nach einem einmal täglichen INI. Zum anderen birgt ein Mehrtabletten-Regime das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz. EVG/COBI/FTC/TDF ist ein INI-basiertes STR, womit der bislang ungedeckte medizinische Bedarf eines einmal täglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einzunehmenden INI-basierten Regimes gedeckt ist, und darüber hinaus auch das Risiko für Resistenz-induzierende, selektive Nicht-Adhärenz eliminiert wurde.

Trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen besteht auch hinsichtlich Umstellungsoptionen nach wie vor ein erheblicher medizinischer Bedarf: Die ART ist eine lebenslange Therapie, bei der über den gesamten Therapiezeitraum eine virale Suppression auf <50 HIV-1-Kopien/mL gewährleistet sein muss, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden, die zu nachfolgendem immunologischem Versagen und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod führen, und die zudem zukünftige Therapieoptionen einschränken. Obschon heute hochwirksame und sehr gut verträgliche ART zur Verfügung stehen, sind Umstellungen der ART häufig notwendig. Da sich die Substanzauswahl bei der Umstellung an der Umstellungsindikation sowie dem individuellen Patientenprofil orientieren muss, führt das grundsätzlich zu der Notwendigkeit einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen – diese ist für die Therapiesequenzierung und Sicherstellung einer dauerhaften viralen Suppression unabdingbar. Wie in der Initialtherapie reduziert sich die vermeintliche Breite verfügbarer Optionen für die Umstellung in der klinischen Praxis deutlich, und Raltegravir stellt auch für die vorbehandelten Patienten bis anhin die einzige INI-Option dar. Der negative Einfluss der zweimal täglichen Dosierung auf dauerhafte Adhärenz kann ebenso wie selektive Nicht-Adhärenz zur Entwicklung von Resistenzen, virologischem Versagen und konsekutiv Verlust an therapeutischen Optionen und Progression führen. Auch hier deckt EVG/COBI/FTC/TDF nicht nur den ungedeckten Bedarf eines einmal täglichen INI-basierten Regimes, sondern bietet zusätzlich die genannten Vorteile eines STR.

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 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten).	4.143
B	Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild [®] assoziiert sind (vorbehandelte Patienten).	10.726

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten).	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	gering	4.143
B	Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild [®] assoziiert sind (vorbehandelte Patienten).	antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	gering	10.726
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten).	18.457,81 €	76.470.706,83 €
B	Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild [®] assoziiert sind (vorbehandelte Patienten).	18.457,81 €	197.978.470,06 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
274.449.176,89 €

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten).	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	18.457,81 €	76.470.706,83 €
B	Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind (vorbehandelte Patienten).	antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	18.457,81 €	197.978.470,06 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
274.449.176,89 €

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten).	Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	4.476,85 € + 8.484,59 € <u>12.961,44 €</u>	18.547.589,55 € + 35.151.656,37 € <u>53.699.245,92 €</u>
		Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		oder	oder
		Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		13.067,08 €	<u>54.136.912,44 €</u>
				8.875,22 € + 599,74 € + 8.484,59 € <u>17.959,55 €</u>	36.770.036,46 € + 2.484.722,82 € + 35.151.656,37 € <u>74.406.415,65 €</u>
				9.380,74 € + 8.484,59 € <u>17.865,33 €</u>	38.864.405,82 € + 35.151.656,37 € <u>74.016.062,19 €</u>
B	Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild [®] assoziiert sind (vorbehandelte Patienten).	Patientenindividuell unterschiedlich: Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Spanne: Erstes Jahr: 13.067,08 € - 31.536,65 € Folgejahre: 13.067,08 € - 31.276,65 €	Spanne: Erstes Jahr: 140.157.500,08 € - 338.262.107,90 € Folgejahre: 140.157.500,08 € - 335.473.347,90 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

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 Anforderungen gelten für beide Anwendungsgebiete (nicht-vorbehandelte Patienten und Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind) gleichermaßen. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. EVG/COBI/FTC/TDF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die antiretrovirale Therapie HIV nicht heilen kann und dass bei Einnahme von EVG/COBI/FTC/TDF weiterhin das Risiko einer HIV Übertragung auf andere besteht.

Es bestehen Gegenanzeigen gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, für Patienten, die bereits eine Behandlung gegen TDF aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben und für die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Sildenafil zur Behandlung der PAH oral verabreichtes Midazolam und Triazolam.

In der Fachinformation sind Warnhinweise für die Anwendung aufgeführt:

- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
- Opportunistische Infektionen
- Auswirkungen auf die Nierenfunktion
- Therapieumstellung
- Wirkung auf die Knochen
- HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion
- Lebererkrankung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Laktatazidose
- Lipodystrophie
- Mitochondriale Dysfunktion
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Osteonekrose

Die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten vor und unter einer Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF wie folgt überwacht werden:

	Vor Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF	Im 1. Jahr unter EVG/COBI/FTC/TDF*	Ab dem 2. Jahr unter EVG/COBI/FTC/TDF*
Häufigkeit	Zu Beginn	Alle 4 Wochen	Alle 3 Monate
Parameter	Kreatinin-Clearance, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin	Kreatinin-Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin	

* Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <70 mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <90 mL/min keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet wird, außer wenn EVG/COBI/FTC/TDF nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt. Die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln ist zu vermeiden. Ist die gleichzeitige Einnahme unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Aufgrund der nicht-vorhandenen, resp. nur sehr begrenzten Erfahrungen bei Schwangeren sollte EVG/COBI/FTC/TDF während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Generell muss während der Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.