

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cobicistat (Tybost®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
AM	Arzneimittel
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
COBI	Cobicistat
CYP	Cytochrom P450
DRV	Darunavir
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (Multidrug And Toxin Extrusion Protein)
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OAT(P)	Organischer Anionen-Transporter (Polypeptid)
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
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 1-2) 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 Martinsried/München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cobicistat
Handelsname:	Tybost®
ATC-Code:	V03AX03

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)

Als selektiver Inhibitor der Cytochrom 3A-Unterfamilie der Cytochrome P450 (CYP) ist Cobicistat (COBI) ein pharmakokinetischer Verstärker (Booster), der durch die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus die systemische Exposition von CYP3A-Substraten, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird, steigert. Im Anwendungsgebiet des humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 wird die pharmakokinetische Boosterung von COBI durch die Kombination mit verschiedenen CYP3A-Substraten genutzt – konkret den Protease-Inhibitoren (PI) Atazanavir (ATV) und Darunavir (DRV) sowie dem Integrase-Inhibitor (INI) Elvitegravir (EVG); dabei ist COBI ein reiner Pharmakoenhancer ohne antivirale Aktivität.

Als Einzelsubstanz ist COBI zugelassen für die Boosterung der PI ATV und DRV. Durch selektive Blockade des viruspezifischen Processing der viralen gag-pol Proteine in mit dem HIV-1-infizierten Zellen verhindern PI die Bildung reifer Virionen und Infektion weiterer Zellen. Aufgrund des raschen Metabolismus durch das Isoenzym CYP3A4 weist die Substanzklasse der PI nach oraler Einnahme eine niedrige systemische Exposition und kurze Halbwertszeiten auf. Diese in der klinischen Praxis ungünstige Pharmakokinetik kann durch Kombination mit einem CYP3A-Inhibitor deutlich verbessert werden. Die Inhibition des Isoenzym führt dabei sowohl zu einer Erhöhung der systemischen Exposition als auch zu einer Verlängerung der Halbwertszeiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der klinischen Praxis wird COBI auch als Booster für den INI EVG eingesetzt, verfügbar sind zwei Eintablettenregime in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a															
<p>Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder • mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. <p>Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.</p>	<p>9. März 2020 (Erweiterung des Anwendungsgebietes)</p>	<p>A</p>															
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation aufgeführt: <u>Auszug aus 4.2:</u> Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation) Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. Dosierung COBI wird in Kombination mit ATV oder DRV angewendet, daher ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von ATV bzw. DRV zu beachten. COBI muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Dosierung von COBI und des gleichzeitig angewendeten PI (ATV oder DRV) sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Dosierungsschema bei Erwachsenen</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">COBI-Dosis</th> <th style="width: 75%;">Dosis des HIV-1-PI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">150 mg einmal täglich</td> <td style="text-align: center;">ATV 300 mg einmal täglich</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DRV 800 mg einmal täglich</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dosierungsschema bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Körpergewicht (kg)</th> <th style="width: 25%;">COBI-Dosis</th> <th style="width: 50%;">Dosis des HIV-1-PI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">≥ 40</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">150 mg einmal täglich</td> <td style="text-align: center;">ATV 300 mg einmal täglich</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">DRV 800 mg einmal täglich</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">35 bis <40</td> <td style="text-align: center;">150 mg einmal täglich</td> <td style="text-align: center;">ATV 300 mg einmal täglich</td> </tr> </tbody> </table>			COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich	DRV 800 mg einmal täglich	Körpergewicht (kg)	COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI	≥ 40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich	DRV 800 mg einmal täglich	35 bis <40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich
COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI																
150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich																
	DRV 800 mg einmal täglich																
Körpergewicht (kg)	COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI															
≥ 40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich															
		DRV 800 mg einmal täglich															
35 bis <40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich															

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Besondere Patientengruppen</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten über 65 Jahre erlauben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung von COBI nicht erforderlich, auch nicht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung. Bei dialysepflichtigen Patienten wurde COBI nicht untersucht, daher kann für diese Patienten keine Empfehlung ausgesprochen werden.</p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass COBI die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der Fachinformation.</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von COBI 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 COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV bei Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 35 kg ist nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV bei Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Die Behandlung mit COBI und DRV während der Schwangerschaft führt zu einer geringeren DRV-Exposition. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation). Die Kombination DRV/RTV kann als Alternative in Betracht gezogen werden.</p> <p>Art der Anwendung</p> <p>COBI sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden.</p> <p>Auszug aus 4.4:</p> <p>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</p> <p>COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich ATV und DRV). Durch höhere Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel können deren therapeutische Wirkungen sowie Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert sein. Bei durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln können diese erhöhten Plasmakonzentrationen potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen führen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, ist kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation), da herabgesetzte Plasmakonzentrationen von COBI zu Plasmaspiegeln führen können, die für eine angemessene Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von ATV oder DRV nicht ausreichen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von COBI vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von COBI führt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>COBI ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von COBI kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).</p> <p>COBI hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Im Gegensatz zu RTV ist COBI kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird der pharmakokinetische Verstärker (Booster) von RTV auf COBI umgestellt, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit COBI Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von RTV als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Vorschriften zur Kontrazeption</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit DRV/COBI verringert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Östrogen-basierten Kontrazeptiva mit DRV/COBI werden andere oder zusätzliche Formen der Empfängnisverhütung empfohlen.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI oder mit DRV/COBI erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI oder mit DRV/COBI wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Es liegen keine Daten vor, um Empfehlungen zur Anwendung von ATV/COBI oder DRV/COBI mit anderen oralen Kontrazeptiva zu geben. Eine andere Form der Empfängnisverhütung ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung von COBI und antiretroviralen Arzneimitteln</i></p> <p>COBI muss entweder zusammen mit ATV (300 mg einmal täglich) oder DRV (800 mg einmal täglich) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung von COBI zusammen mit ATV oder DRV im Rahmen eines anderen Dosierungsschemas ist nicht erwiesen. Aus randomisierten kontrollierten Studien liegen Daten zur antiviralen Wirksamkeit von mit COBI geboostertem ATV vor, nicht jedoch für mit COBI geboostertem DRV (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p>COBI darf nicht als pharmakokinetischer Verstärker von anderen HIV-1-PI oder anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die einen Booster benötigen, verwendet werden, da für diese Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können. Die gleichzeitige Anwendung könnte eine unzureichende Plasmakonzentration des/der antiretroviralen Arzneimittel(s) zur Folge haben, was zum Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p>COBI zusammen mit ATV oder DRV darf nicht in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen angewendet werden, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung in Form eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Inhibitors benötigen, um die gewünschte therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen (d. h. mit einem weiteren PI). Für diese Kombinationen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung kann zu herabgesetzten Plasmakonzentrationen von ATV, DRV und/oder den anderen antiretroviralen Wirkstoffen, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung benötigen, führen. Dadurch kann es zum Verlust der antiviralen Wirkung und zur Resistenzentwicklung kommen.</p> <p>COBI darf nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die COBI oder RTV enthalten, angewendet werden, da COBI und RTV ähnliche Wirkungen auf CYP3A haben.</p> <p><i>Auswirkungen auf die geschätzte Kreatinin-Clearance</i></p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass COBI die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten Kreatinin-Clearance führt, muss berücksichtigt werden, wenn man COBI bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel.</p> <p>Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen oder mehrere gleichzeitig angewendeten Wirkstoffe eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir). Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation.</p> <p>Es liegen derzeit nur unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von TDF und COBI im Vergleich zu Behandlungsregimen, die TDF ohne COBI enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.</p> <p><i>Lebererkrankung</i></p> <p>Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit COBI und DRV während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters, verglichen mit der postpartalen Phase, zu einer geringeren DRV-Exposition führt. Die COBI-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der DRV-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6 der Fachinformation). DRV in Kombination mit niedrig dosiertem RTV kann als Alternative in Betracht gezogen werden.</p> <p><i>Sonstige Bestandteile</i></p> <p>COBI enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.</p> <p><u>Auszug aus 5.1:</u></p> <p><i>Klinische Erfahrung</i></p> <p><i>Bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion</i></p> <p>In der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GS-US-216-0114 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI zusammen mit ATV bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten mit einem geschätzten Ausgangswert für die Kreatinin-Clearance von über 70 mL/min (n=692) untersucht.</p> <p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder ATV 300 mg+COBI 150 mg einmal täglich oder ATV 300 mg+RTV 100 mg einmal täglich, jeweils in Kombination mit einer fixen Hintergrundtherapie bestehend aus TDF 300 mg und FTC 200 mg, eingenommen als Fixkombination. Die Randomisierung wurde entsprechend der beim Screening ermittelten HIV-1-RNA-Last stratifiziert (≤100.000 Kopien/mL oder >100.000 Kopien/mL). In beiden Studienarmen wurde die virologische Ansprechrate untersucht. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (<50 HIV-1-RNA-Kopien/mL). Die Viren waren zu Studienbeginn nachgewiesenermaßen empfindlich gegenüber ATV, FTC und TDF.</p> <p>Die Merkmale zu Studienbeginn und die Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen in Studie GS-US-216-0114 sind in den Tabellen 7 und 8 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>ATV+COBI+FTC und TDF als Fixkombination war im Vergleich zu ATV+RTV+FTC und TDF als Fixkombination hinsichtlich des Erreichens einer Viruslast von HIV-1-RNA <50 Kopien/mL nicht unterlegen.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Die Veränderungen der CD4-Zellzahlen in Studie GS-US-216-0114 nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 9 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Bei einer Analyse der Teilnehmer mit Therapieversagen in der Studie GS-US-216-0114 bis Woche 144 lagen in allen 21 Fällen von virologischem Versagen in der COBI-Gruppe auswertbare genotypische Daten für gepaarte Isolate von Studienbeginn und Therapieversagen vor. Von diesen 21 Patienten entwickelten 3 die mit FTC assoziierte Resistenz-Substitution M184V. Bei keinem der Teilnehmer traten die mit Tenofovir assoziierten Resistenz-Substitutionen K65R oder K70E oder eine primär mit PI assoziierte Resistenz-Substitution auf. In der RTV-Gruppe lagen für alle 19 Fälle von virologischem Versagen genotypische Daten vor. Von diesen 19 Patienten entwickelte 1 Patient die mit FTC assoziierte Resistenz-Substitution M184V; mit Tenofovir oder primäre mit PI assoziierte Resistenz-Substitutionen traten nicht auf.</p> <p>Kinder und Jugendliche</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI mit ATV oder DRV wurden in einer offenen Phase II/III-Studie, GS-US-216-0128, bei 21 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren und einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 90 mL/min bei Studienbeginn untersucht. Die Patienten erhielten COBI 150 mg einmal täglich entweder mit ATV 300 mg einmal täglich (n=14) oder mit DRV 800 mg einmal täglich (n=7), jeweils mit einer Hintergrundtherapie bestehend aus zwei NRTI.</p> <p>Das mittlere Alter der Patienten betrug 14 Jahre (Spanne: 12-17); 62% waren männlich; 38% waren Asiaten, 33% waren Weiße und 19% waren Farbige. Zu Studienbeginn hatten 20/21 Probanden einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von <50 Kopien/mL, und 1 Proband hatte einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma=50 Kopien/mL.</p> <p>Bei den mit COBI+ATV behandelten Patienten betrug die mediane CD4-Zellzahl und der mediane prozentuale Anteil der CD4-Zellen zu Studienbeginn 770 Zellen/mm³ (Spanne: 486-1.765) bzw. 33% (Spanne: 23-45%). In Woche 48 hielten 93% (13/14) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von <50 Kopien/mL aufrecht, und die mediane Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bei der CD4-Zellzahl und dem medianen prozentualen Anteil der CD4-Zellen betrug -60 Zellen/mm³ bzw. -0,3%. Bei den mit COBI+DRV behandelten Patienten betrug die mediane CD4-Zellzahl und der mediane prozentuale Anteil der CD4-Zellen zu Studienbeginn 1.117 Zellen/mm³ (Spanne: 658-2.416) bzw. 45% (Spanne: 28-56%). In Woche 48 hielten 86% (6/7) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von <50 Kopien/mL aufrecht (von einem Probanden fehlten die Daten), und die mediane Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bei der CD4-Zellzahl und dem medianen prozentualen Anteil der CD4-Zellen betrug -342 Zellen/mm³ bzw. -6%. Insgesamt waren 3 von 21 Patienten für die Resistenzanalyse geeignet: 1 Patient zeigte keine Resistenz bezüglich der Protease oder der Reverse Transkriptase und bei 2 Patienten fehlten Daten aufgrund eines Assay-Fehlers.</p> <p>Die EMA hat für COBI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> <p>Auszug aus 5.2:</p> <p>Resorption</p> <p>Nach oraler Anwendung von COBI zum Essen wurden bei HIV-1-infizierten Patienten Spitzen-Plasmaspiegel von COBI 4 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die mittlere C_{max}, AUC_{0-24h} und C_{trough} (Mittelwert±SA) im Steady-State nach Mehrfachdosierung von COBI bei HIV-1-infizierten Patienten (n=68) betragen 1,2±0,3 µg/mL, 10,9±3,8 µg•h/mL bzw. 0,07±0,07 µg/mL.</p> <p>Eine Studie zur Resorption von COBI in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme wurde nicht durchgeführt. In klinischen Studien wurde COBI zusammen mit ATV bzw. DRV zum Essen eingenommen, gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dieser Wirkstoffe. Es wird empfohlen, COBI zum Essen einzunehmen.</p> <p>Verteilung</p> <p>COBI wird zu 97-98% durch humane Plasmaproteine gebunden; das Verhältnis der mittleren Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 2.</p> <p>Biotransformation</p> <p>COBI wird durch (vorwiegend) CYP3A- und (in geringerem Umfang) CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-COBI entfielen 99% der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes COBI. Metabolite sind in geringer Konzentration im Urin und Stuhl nachzuweisen; sie sind nicht an der CYP3A-hemmenden Wirkung von COBI beteiligt.</p> <p>Elimination</p> <p>Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-COBI wurden 86% bzw. 8,2% der Dosis mit den Fäzes und dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von COBI nach Einnahme von COBI liegt im Median bei ca. 3–4 Stunden.</p> <p>Linearität/Nicht-Linearität</p> <p>Die COBI-Exposition verläuft im Bereich von 50 bis 400 mg nicht linear und überproportional zur Dosis, was dem Bild eines mechanismusbasierten CYP3A-Inhibitors entspricht.</p> <p>Ältere Patienten</p> <p>Die Pharmakokinetik von COBI wurde bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) nicht vollständig untersucht.</p> <p>Geschlecht</p> <p>Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für COBI festgestellt.</p> <p>Ethnische Zugehörigkeit</p> <p>Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für COBI festgestellt.</p> <p>Kinder und Jugendliche</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren, die in der Studie GS-US-216-0128 mit COBI geboostertes ATV (n=14) oder DRV (n=7) erhielten, waren die Expositionen von ATV und COBI (AUC_{tau}, C_{max} und C_{trough}) höher (24% bis 180%) als bei Erwachsenen. Die höheren Werte wurden jedoch nicht als klinisch signifikant erachtet, da die Sicherheitsprofile bei den erwachsenen und pädiatrischen Patienten ähnlich waren. Die mittlere DRV-C_{trough} war bei den Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen niedriger (61%), wurde aber aufgrund des Expositions-Ansprech-Verhältnisses nicht als klinisch signifikant erachtet. Die Pharmakokinetik von COBI bei Kindern <12 Jahren oder mit einem Körpergewicht <35 kg wurde nicht untersucht.</p> <p>Nierenfunktionsstörung</p> <p>Bei nicht mit HIV-1-infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance unter 30 mL/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von COBI durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von COBI festgestellt, was sich mit der geringen renalen Clearance von COBI deckt.</p> <p>Leberfunktionsstörung</p> <p>COBI wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), die nicht mit HIV-1 infiziert waren, wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von COBI durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von COBI festgestellt. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von COBI erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von COBI wurde bisher nicht untersucht.</p> <p>Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion</p> <p>Die Pharmakokinetik von COBI wurde bei mit Hepatitis-B- und/oder -C-Virus koinfizierten Patienten nicht vollständig untersucht.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 9. März 2020 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.“. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 19. September 2013 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechender Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit HIV-1-Infektion	RTV ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
c: Auf ein Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren wurde verzichtet. Aus unten aufgeführten Gründen ist jedoch davon auszugehen, dass RTV die zVT im betrachteten Anwendungsgebiet darstellt.
G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RTV=Ritonavir, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Im Rahmen der Erstzulassung von COBI am 19. September 2013 als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, fand am 28. August 2013 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt. In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA RTV als zVT für COBI festgelegt.

Seit diesem Beratungsgespräch wurde kein neuer pharmakokinetischer Verstärker (Booster) für die antiretrovirale Therapie zugelassen und entsprechend der Kriterien in der Verfahrensordnung ist nicht davon auszugehen, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis seit dieser Festlegung der zVT verändert hat. RTV ist zugelassen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 2 Jahren und umfasst damit also auch das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Da zudem die zVT aufgrund der zur Verfügung stehenden Datenlage im vorliegenden Verfahren keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat, wurde auf ein erneutes Beratungsgespräch verzichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Anlehnung an das stattgefundene Beratungsgespräch zu COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, und die zVT-Vergabe des G-BA, die entsprechend der Kriterien 1 bis 4 der Verfahrensordnung hergeleitet wurde, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet von folgender zVT ausgegangen:

- RTV

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)

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Studien zu COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg vor. Entsprechend werden keine Ergebnisse zum Nutzen oder Zusatznutzen von COBI bei Jugendlichen präsentiert.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit HIV-1-Infektion	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

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

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

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

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die 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. Als Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen kommt noch eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung hinzu. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und die dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern.

COBI wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. COBI weist selbst keine antiretrovirale Aktivität auf und wirkt rein als pharmakokinetischer Verstärker für den jeweiligen PI (ATV oder DRV). Entsprechend ist der Behandlungsstatus eines Patienten nicht entscheidend für die Wahl von COBI als Therapieoption und es kann zulassungsgemäß sowohl bei nicht-vorbehandelten als auch vorbehandelten Patienten zum Einsatz kommen.

Die Zielpopulation für COBI ist somit die Gesamtpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg, die mit HIV-1 infiziert sind.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alle heute in der klinischen Praxis eingesetzten PI sind nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker zugelassen; für Kinder und Jugendliche ist bislang hierfür nur der PI RTV verfügbar. RTV weist neben seiner antiretroviralen Eigenwirkung Unzulänglichkeiten im Verträglichkeitsprofil, der pharmakokinetischen Selektivität und seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften auf.

COBI zeichnet sich bei nicht vorhandener antiretroviraler Eigenwirkung insbesondere durch seine wirksame und selektive CYP3A-Inhibition mit vorhersagbarem Interaktionsprofil aus. Damit steht für die beiden in der antiretroviralen Therapie bedeutsamsten PI – ATV und DRV – eine wirksame und pharmakokinetisch selektive Booster-Option zur Verfügung, die noch dazu die physikalisch-chemischen Eigenschaften aufweist, die für eine Adhärenz-fördernde Koformulierung notwendig sind.

COBI ist der erste speziell entwickelte pharmakokinetische Verstärker, der neben den Substanzvorteilen zusätzlich die Option bietet, das tägliche Einnahmeschema durch Koformulierung zu vereinfachen und damit die Adhärenz zu unterstützen und selektive Nicht-Adhärenz zu vermeiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit HIV-1-Infektion	125
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HIV=Humanes Immundefizienzvirus, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: 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			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit HIV-1-Infektion	510,27 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit HIV-1-Infektion	RTV	Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit HIV-1-Infektion mit einem Körpergewicht von <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder • mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir 	491,27 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RTV=Ritonavir</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Produktinformation und dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. COBI wird in Kombination mit ATV oder DRV angewendet, daher ist die Zusammenfassung der Merkmale dieser AM zu beachten. COBI muss gleichzeitig mit ATV oder DRV einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von COBI mit folgenden AM kann potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust der therapeutischen Wirkung führen und ist kontraindiziert: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Lurasidon, Sildenafil, oral angewendetes Midazolam, Triazolam, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut, Dabigatranetexilat.

COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich ATV und DRV). Durch höhere Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel können deren therapeutische Wirkungen sowie Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert sein. Bei durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln können diese erhöhten Plasmakonzentrationen potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen führen. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und AM, die CYP3A induzieren, ist kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen, da herabgesetzte Plasmakonzentrationen von COBI zu Plasmaspiegeln führen können, die für eine angemessene Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von ATV oder DRV nicht ausreichen. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und AM, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von COBI vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von COBI führt.

COBI ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von COBI kann die Plasmakonzentrationen von AM erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden. COBI hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und AM, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten AM führen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen oder mehrere gleichzeitig angewendeten Wirkstoffe eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von COBI bei Schwangeren vor. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden. COBI und ATV sollen während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus und die Mutter rechtfertigt.