

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil
(Eviplera[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 02.01.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
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	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ART	Antiretrovirale Therapie
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	Humaner Immunodefizienz Virus Type 1
HIVSI	HIV Symptom Index
HIVTSQ	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire
INI	Integrase-Inhibitor
KI	Konfidenzintervall
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PI	Proteaseinhibitor
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
SBR	Unveränderte Fortführung der Therapie (Stay on Baseline Regimen, hier bestehend aus 2 NRTI + PI/r)
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STR	Single-Tablet-Regime
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)

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 Martinsried

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 Martinsried
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:	Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil
Markenname:	Eviplera[®]
ATC-Code:	J05AR08

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)

Eviplera[®] ist ein Single-Tablet-Regime (STR) aus Emtricitabin (FTC), Rilpivirin (RPV) und Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF).

Der nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) **RPV** inhibiert die katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase (RT) durch allosterische Hemmung und verhindert die Replikation der viralen Desoxyribonukleinsäure (DNA). Die nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase Inhibitoren (NRTI) **FTC** und **TDF** werden nach intrazellulärer Phosphorylierung bei der reversen Transkription als falsche Substrate in die DNA-Kette eingebaut und induzieren einen Kettenabbruch.

NNRTI: Neben RPV sind drei weitere NRTI mit einem analogen Wirkmechanismus verfügbar, die sich hinsichtlich Wirkung, Resistenz- und Nebenwirkungsprofil sowie Dosierung zum Teil erheblich von RPV unterscheiden.

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

Weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen:

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

Integrase-Inhibitoren (INI): Der INI Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase und verhindert dadurch das Ausbreiten der Virusinfektion.

Entry-Inhibitoren: Maraviroc bindet selektiv an den CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Corezeptor, wodurch das Eindringen CCR5-troper Viren in die Zielzelle verhindert wird. Der Fusions-Inhibitor Enfuvirtid unterbindet die Fusion zwischen Virus und Cluster of Differentiation 4-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)

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
<p>Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).^b</p>	29. November 2013	A
<p>^a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>^b Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 29. November 2013 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Eviplera wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet. Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden“. Die Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation mit Anerkennung eines Belegs für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte nicht-vorbehandelte Patientenpopulation durch den G-BA erfolgte mit Beschluss vom 5. Juli 2012.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>^a Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 29. November 2013 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Eviplera wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet. Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden“. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 28. November 2011 erteilt. Die Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation mit Anerkennung eines Belegs für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte antiretroviral nicht-vorbehandelte Patientenpopulation durch den G-BA erfolgte mit Beschluss vom 5. Juli 2012.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden. Da aufgrund der Formulierung der Indikation eine sprachliche Unterteilung der Populationen nicht möglich ist, ohne vom Wortlaut der Fachinformation abzuweichen, wird in dieser Tabelle kein Anwendungsgebiet angegeben.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Im Beratungsverfahren vom 28. August 2013 (Beratungsanforderung 2013–B-064) wurde für die Wirkstoffkombination FTC/RPV/TDF für die Population der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei dieser Festlegung ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass allein innerhalb einer klassischen antiretroviralen Dreifachtherapie theoretisch rund 100 Therapiekombinationen möglich sind. Bezieht man weitere Optionen wie Vierfachtherapien oder NRTI-freie Kombinationen mit ein, steigt die Anzahl möglicher Therapieoptionen auf eine unüberschaubare Anzahl an. Vor diesem Hintergrund steht außer Frage, dass eine multinationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie, die einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit allen möglichen individuellen Therapien erlauben würde und auch für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet wäre, nicht realisierbar ist. Insofern muss bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie eine repräsentative Auswahl herangezogen werden, um dem pharmazeutischen Unternehmer grundsätzlich die Möglichkeit zu geben, einen Daten-basierten Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel generieren zu können.

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)

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels FTC/RPV/TDF bei vorbehandelten Patienten erfolgt anhand eines direkten Vergleiches von FTC/RPV/TDF nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r im Vergleich zur unveränderten Fortführung der Therapie (SBR). Eine antiretrovirale Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r stellt eine therapeutische Option innerhalb der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten „individuellen antiretroviralen Therapie“ dar.

In der folgenden Auflistung werden nur die für die Nutzenableitung fazitrelevanten Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie aus Subgruppenanalysen zu Woche 24 aus dem Vergleich zwischen FTC/RPV/TDF und SBR dargestellt (für eine detaillierte Darstellung aller Ergebnisse siehe Modul 4A).

Nutzen	Schaden ^{a,b}
<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Versagen (Snapshot) <u>Gesamtpopulation:</u> OR [95%- KI]: 0,18 [0,05;0,69], p=0,005 • HIVTSQ <u>Gesamtpopulation:</u> Responderanalyse: OR [95%-KI]: 11,08 [4,65;26,38], p<0,001 • HIVSI <u>Gesamtpopulation:</u> Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch: OR [95%-KI]: 2,14 [1,37;3,35], p<0,001 Diarrhoe oder loser Stuhlgang: OR [95%-KI]: 4,11 [2,65;6,37], p<0,001 Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung: OR [95%-KI]: 1,82 [1,17;2,83], p=0,007 	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen	Schaden ^{a,b}
<u>Frauen:</u> OR [95%-KI]: 5,22 [1,42;19,23], p=0,009	
<p>^a Da aus der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgrund des Studiendesigns (Bias und hohes Verzerrungspotenzial) keine validen Schlüsse abgeleitet werden können, wird dieser Endpunkt nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt (Begründung siehe Modul 4 Abschnitte 4.3.1.3.1.5 und 4.4.2). Zudem werden die UEs auf SOC-Ebene betrachtet, was zu einer Doppelzählung der UEs geführt hätte.</p> <p>^b Rein formal besteht für Psychiatrische Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC]) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ein Schaden durch FTC/RPV/TDF. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie und der Tatsache, dass bei der patientenberichteten Erfassung unerwünschter Ereignisse hinsichtlich dieser Ereignisse kein Unterschied gefunden werden konnte, kann für diese Endpunkte kein Zusatznutzen/ Schaden abgeleitet werden (Begründung siehe Modul 4 Abschnitte 4.3.1.3.1.5 und 4.4.2).</p> <p>HIVSI=HIV Symptom Index; HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; SOC=Systemorganklasse</p>	

Aufgrund des hoch verzerrenden Studiendesigns der zugrundeliegenden Studie und da die patientenberichtete qualitative Erfassung unerwünschter Ereignisse (mittels HIVSI) einen Vorteil zugunsten FTC/RPV/TDF zeigt, führen die formal beobachteten signifikanten Unterschiede hinsichtlich der psychiatrischen Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes (SOC) insgesamt nicht zu einem Schaden durch FTC/RPV/TDF. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurde begründet aus der Nutzenableitung ausgeschlossen. Da somit hinsichtlich der Wirksamkeit und der patientenberichteten Lebensqualität (qualitative Patientenbeurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen sowie Patientenzufriedenheit) Vorteile für FTC/RPV verbleiben, wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die antiretroviral vorbehandelten Patienten abgeleitet.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
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)

Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die dauerhafte Suppression der Viruslast und damit die Unterdrückung infektionsbedingter Symptome, die Verminderung der Krankheitsprogression und die Rekonstitution des Immunsystems. Da Nebenwirkungen – insbesondere wenn sie die Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigen – einen erheblichen Einfluss auf die notwendige hohe Adhärenz und konsekutiv das Risiko für Resistenzentwicklung und virologisches Versagen haben, ist eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie elementar für den dauerhaften Therapieerfolg. Es ist daher unabdingbar, eine für den Patienten optimale Therapie zusammenzustellen – entsprechend empfehlen alle nationalen und internationalen Leitlinien, die antiretrovirale Therapie nicht nur bei virologischem Versagen, sondern vor allem auch bei Nebenwirkungen und Adhärenzproblemen umzustellen. Dabei ist insbesondere von Bedeutung, wie relevant die jeweilige Nebenwirkung aus Sicht des Patienten selbst ist.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass FTC/RPV/TDF in der Population der vorbehandelten Patienten nach Umstellung von einem Regime bestehend aus zwei NRTI im Kombination mit PI/r rein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

formal sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber der SBR aufweist. Diese müssen im Hinblick auf die Patientenrelevanz und Validität des Ergebnisses bewertet werden.

Dabei sind bei der Bewertung der vorliegenden Daten und konsekutiven Nutzenableitung grundsätzlich das Studiendesign, Design-immanente Bias im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse und die Studiendauer zu berücksichtigen:

In der vorliegenden Studie wurden Patienten unter einem Regime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r entweder auf FTC/RPV/TDF oder die Fortführung ihrer bestehenden Therapie randomisiert. Dieses Studiendesign orientiert sich primär an der Grundvoraussetzung für die Umstellung supprimierter Patienten in der klinischen Praxis, i.e. der Frage nach der Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der ursprünglichen Therapie. Während die Frage nach der virologischen Wirksamkeit mit der Studie hinreichend beantwortet wird, ergeben sich aus diesem Design verschiedene Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse:

1. Selektions-Bias: Die Patienten waren vor Einschluss in die Studie GS106 durchschnittlich über drei Jahre vorbehandelt und virologisch supprimiert. Damit muss bei den hier eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde und keine Adhärenz-Problematik vorlag. Damit liegt hier per se ein *Selektions-Bias* zuungunsten von FTC/RPV/TDF vor.
2. Reporting Bias: Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, kann ein *Reporting Bias* hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von FTC/RPV/TDF nicht ausgeschlossen werden.
3. Information Bias: Ebenfalls zu berücksichtigen ist ein *Information Bias* durch die ärztliche Patientenaufklärung („Nocebo-Effekt“) – so kann die ärztliche Aufklärung über eine negative Erwartungshaltung zu mehr berichteten unerwünschten Ereignissen führen.
4. Studiendauer/Beobachtungszeitraum: Die kontrollierte Studienphase umfasste in der Studie GS106 lediglich 24 Wochen, insofern ist die Aussagekraft der Daten vor allem im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit des Nutzens/Schadens als begrenzt anzusehen.

Unter Berücksichtigung der genannten methodischen Aspekte lässt sich der Nutzen und Zusatznutzen von FTC/RPV/TDF wie folgt ableiten:

Es besteht ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des virologischen Versagens (Snapshot) zugunsten von FTC/RPV/TDF: Ein Wiederanstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze kann unter FTC/RPV/TDF somit signifikant häufiger vermieden werden als unter der Fortführung der Behandlung mit SBR.

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse ergaben sich rein quantitative Nachteile von FTC/RPV/TDF hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und den SOC psychiatrische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Unterschiede konnten in der qualitativen Patienten-Beurteilung zur subjektiven Wahrnehmung von unerwünschten Ereignissen mittels patientenberichteten Fragebogen nicht bestätigt werden – ganz im Gegenteil zeigte sich gerade auch bei diesen Symptomen eine Verbesserung unter FTC/RPV/TDF. Darüber hinaus besteht ein signifikanter Vorteil für FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR hinsichtlich der Therapiezufriedenheit, in der sich auch die Zufriedenheit der Patienten mit dem Nebenwirkungsprofil des aktuellen Regimes widerspiegelt – und dies in einem präselektierten, per se mit seiner Therapie zufriedenen Patientenklientel.

Dem auf Basis der virologischen Wirksamkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzuleitenden Zusatznutzen steht kein Schaden gegenüber - entsprechend wird hier unter Berücksichtigung des hoch verzerrenden Studiendesigns ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für FTC/RPV/TDF nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit PI/r im Vergleich zu der Fortführung der bestehenden Therapie (SBR) bei vorbehandelten Patienten abgeleitet. Eine antiretrovirale Therapie bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit PI/r stellt eine therapeutische Option innerhalb der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten „individuellen antiretroviralen Therapie“ dar. Daten zu weiteren individuellen antiretroviralen Therapien existieren nicht.

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)

FTC/RPV/TDF wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Das vorliegende Dossier umfasst die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten.

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist die nachhaltige Suppression der Viruslast (< 50 Kopien/mL), wodurch Morbidität und Mortalität vermindert sowie Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindert werden. Entsprechend können auch die Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität verbessert werden. 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 ist virologisches Versagen 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.

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

Trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen besteht nach wie vor ein erheblicher medizinischer Bedarf: Die antiretrovirale Therapie 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 zudem zukünftige Therapieoptionen einschränken. 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.

FTC/RPV/TDF war das erste zugelassene STR für nicht-vorbehandelte Patienten (Ausgangsviruslast <100.000 Kopien/mL). Derzeit werden bereits nahezu 4.000 Patienten mit FTC/RPV/TDF behandelt, das sich neben seiner guten Wirksamkeit insbesondere durch seine außerordentlich gute Verträglichkeit auszeichnet.

Nach EFV/FTC/TDF stellt FTC/RPV/TDF das zweite NNRTI-basierte STR für vorbehandelte Patienten dar. Im Vergleich zu EFV zeichnet sich RPV insbesondere durch seine erheblichen patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf das günstige Nebenwirkungsprofil aus. Im Vergleich zu Mehrtabletten-Regimen ist neben den Substanz-Vorteilen insbesondere die Adhärenz-unterstützende Formulierung hoch patientenrelevant.

Zusammengefasst stellt FTC/RPV/TDF eine wichtige und notwendige hoch wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption für vorbehandelte Patienten dar.

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)

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	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	9.471
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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])

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	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanem Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	9.471
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	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	13.159,51 €	124.633.719,21 €
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
124.633.719,21 €

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	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanem Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	13.159,51 €	124.633.719,21 €

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
124.633.719,21 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanem Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Spanne Erstes Jahr: 13.067,45 € - 31.742,47 € Folgejahre: 13.067,45 € - 31.482,47 €	Spanne Erstes Jahr: 123.761.818,95 € - 300.632.933,37 € Folgejahre: 123.761.818,95 € - 298.170.473,37
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. FTC/RPV/TDF muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerdrückt werden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die antiretrovirale Therapie HIV nicht heilen kann und dass bei Einnahme von FTC/RPV/TDF weiterhin das Risiko einer HIV-Übertragung auf andere besteht.

FTC/RPV/TDF darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da es dadurch zu einem signifikanten Absinken der Plasmakonzentration von RPV und nachfolgend zu einem Verlust des therapeutischen Effekts kommen kann: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, systemisches Glukokortikoid Dexamethason (außer als Einzelgabe) und Johanniskraut.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung
- Kardiovaskulär
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
- Nierenfunktionsstörung
- Wirkung auf die Knochen
- HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder C-Koinfektion
- Lebererkrankung
- Laktatazidose
- Lipodystrophie
- Mitochondriale Dysfunktion
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Osteonekrose

Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 mL/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist. Es wird empfohlen, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Eviplera zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle vier Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle drei Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, darunter Patienten, die bereits renale Nebenwirkungen während der Anwendung von Adefovirdipivoxil entwickelt hatten, sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden. Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von FTC/RPV/TDF vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von FTC/RPV/TDF und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung vor. Eviplera sollte bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Bei älteren Patienten sollte Eviplera mit Vorsicht angewendet werden.

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Eviplera bei Schwangeren vor. Eviplera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist. Während der Behandlung mit Eviplera muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.