

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/
Tenofoviralfenamid (Genvoya®)*

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

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	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
CD4	Cluster of Differentiation 4
COBI	Cobicistat
CYP(3A)	Cytochrom P450 (Isoenzym 3A)
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
NVP	Nevirapin
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
SOC	Systemorganklasse
STR	Eintabletten-Regime (Single Tablet Regimen)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TAF	Tenofoviralfenamid
TVF	Tenofovir
UE	Unerwünschte Ereignisse
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.

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Genvoya®
ATC-Code:	J05AR18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	36904 – Elvitegravir 39570 – Cobicistat 31286 – Emtricitabin 33809 – Tenofoviralfenamidfumarat
Pharmazentralnummer (PZN)	11531108 – 30 Tabletten 150/150/200/10 mg 11531120 – 3x30 Tabletten 150/150/200/10 mg 18109476 – 30 Tabletten 90/90/120/6 mg 18109482 – 3x30 Tabletten 90/90/120/6 mg
ICD-10-GM-Code	B20, B21, B22, B23, B24, Z21
Alpha-ID	I29605, I29606, I29610, I24822, I18259, I770

ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, ICD-10-GM=Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

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
Genvoya [®] wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. ^b Siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.	19. November 2015 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 8. Dezember 2017 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 3. Oktober 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: EVG/COBI/FTC/TAF wurde nach der in 2015 erfolgten Zulassung für Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre und einem Körpergewicht von ≥35 kg) und der in 2017 erfolgten Zulassungserweiterung für Kinder (≥6 Jahre und einem Körpergewicht von ≥25 kg) im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2016-01-01-D-206 und 2018-01-15-D-334), sodass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 2 bis <6 Jahren und einem Körpergewicht von ≥14 kg umfasst. AMNOG=Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, TAF=Tenofoviralfenamid		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 3. Oktober 2022 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>Genvoya[®] wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 wie folgt angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg • Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. <p>Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TVF verbundenen Mutationen nachweisbar sein. Die Zulassung für Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg) wurde am 19. November 2015 erteilt, die erste Zulassungserweiterung für Kinder (≥ 6 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg) erfolgte am 8. Dezember 2017.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder (≥ 2 bis < 6 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 14 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, TVF=Tenofovir</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	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	ABC+3TC oder ABC+FTC jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • DTG • RAL • NVP • LPV/r • DRV/r • ATV/r
	Antiretroviral vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
<p>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 Unterstreichung zu markieren. /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LPV=Lopinavir, NVP=Nevirapin, RAL=Raltegravir</p>		

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

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 14. Januar 2022 (Beratungsanforderung 2021-B-391) wurden vom Gemeinsamen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulationen

Für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg wurde folgende zVT festgelegt:

- ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r

In einer ergänzenden Information des G-BA über eine Änderung der zVT vom 24. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-105z) wurde die zVT wie folgt geändert:

- ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r oder DRV/r oder ATV/r

Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulationen

Für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg wurde folgende zVT festgelegt:

- Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

Da die Studie GS-US-292-0106 (im Folgenden GS0106) zur Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern ≥ 2 bis < 6 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg geführt hat, werden die Ergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch ihrer klinischen Relevanz in der hochrelevanten Teilpopulation der Kinder dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen. Dargestellt werden die Ergebnisse der Kohorte 3 zu virologisch supprimierten Kindern von ≥ 2 bis < 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg.

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit

Zu Woche 24 und 48 erreichten 26 (96,3%) Patienten ein virologisches Ansprechen.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

Die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl/ μL lag zu Woche 48 im Schnitt bei 977 Zellen/ μL . Damit betrug die mittlere Änderung zur Baseline -179 Zellen/ μL .

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei 20 Patienten (74,1%) lag mindestens ein UE vor und bei einem Patienten (3,7%) trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Schwere UE (Grad 3-4), Therapieabbrüche aufgrund UE sowie Todesfälle traten nicht auf.

Die häufigsten UE (UE, die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Infektionen der oberen Atemwege (29,6%) und Nasopharyngitis (11,1%) aus der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (63,0%). Aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (29,6%) litten 18,5% der Patienten an Husten. Erbrechen (14,8%) aus der SOC gastrointestinale Erkrankungen zählte ebenfalls zu den häufigsten UE (25,9%). Bei 14,8% der Patienten traten UE aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in Form von verringertem Appetit auf. Das SUE trat in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (3,7%) auf (Preferred Term [PT] Pneumonie).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	Nein
	Antiretroviral vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HIV=Humanes Immundefizienzvirus		

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

Aufgrund der bislang wenigen zugelassenen Arzneimittel für Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg, respektive nur wenigen Neuzulassungen in den letzten Jahren für diese spezielle Population, ist der therapeutische Bedarf hier besonders hoch. EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, welche neben der hohen Wirksamkeit eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Zudem ist es das erste für diese Population verfügbare Eintabletten-Regime (STR), das die in der Indikation besonders notwendige Adhärenz fördert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern mit HIV-1-Infektion ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 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 Hemmung der HIV-Replikation und konsekutive dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und die dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung, konsekutives Therapieversagen und Progression nachhaltig verhindern.

EVG/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ≥ 2 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), Emtricitabin (FTC) oder Tenofovir (TFV) verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Die Erweiterung der Zulassung für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF umfasst somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Kinder ≥ 2 bis < 6 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg, bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweisen.

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)

Um eine patientenindividuell optimale antiretrovirale Therapie lebenslang sicherzustellen, ist der medizinische Bedarf an wirksamen Substanzen mit guter Langzeit-Verträglichkeit, insbesondere in der Substanzklasse der bei mehr als 90% aller behandelten Patienten eingesetzten Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), noch immer erheblich – dies gilt umso mehr für Kinder, da Therapiezeitraum und damit Substanzexposition

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

naturgemäß noch einmal deutlich länger sind: Zum einen ist die HIV-Infektion eine lebenslang therapiebedürftige chronische Infektion; zum anderen weisen HIV-Infizierte im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf. Derzeit sind in Deutschland 18 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung von HIV-infizierten Kindern ≥ 2 bis < 6 Jahre zugelassen und verfügbar. Diese Optionen reduzieren sich in der klinischen Praxis aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Sicherheitsprofil deutlich; ein STR steht bis anhin überhaupt nicht zur Verfügung.

Das neue STR EVG/COBI/FTC/TAF stellt eine hochwirksame, gut verträgliche und relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Kinder (≥ 2 bis < 6 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg) dar, die sich insbesondere durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil auszeichnet. Der Fokus liegt dabei auf dem neuen NRTI Tenofoviralfenamid (TAF) und dem ersten verfügbaren STR für diese spezielle Population. Durch die Formulierung als STR reduziert EVG/COBI/FTC/TAF zudem das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und unterstützt die notwendige hohe Therapietreue.

Das bei Erwachsenen bereits breit eingesetzte EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine relevante neue Therapieoption für Patienten ≥ 2 bis < 6 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg dar und deckt hier einen erheblichen therapeutischen Bedarf.

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	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	3
	Antiretroviral vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	13
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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			
A	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	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	10.385,55 €
	Antiretroviral vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	10.385,55 €
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	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	DTG+ABC+3TC	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	7.687,65 € - 10.620,55 €	
		DTG+ABC+FTC		7.796,35 € - 11.117,54 €	
		LPV/r+ABC+3TC		6.458,64 € - 10.216,15 €	
		LPV/r+ABC+FTC		6.567,34 € - 10.713,14 €	
		RAL+ABC+3TC		5.946,36 € - 9.318,96 €	
		RAL+ABC+FTC		6.055,06 € - 9.815,95 €	
		NVP/r+ABC+3TC		6.623,07 € - 9.508,21 €	
		NVP/r+ABC+FTC		6.731,77 € - 10.005,20 €	
		ATV/r+ABC+3TC		11.485,60 € - 15.414,83 €	
		ATV/r+ABC+FTC		11.594,30 € - 15.911,82 €	
		DRV/r+ABC+3TC		Kinder (ab 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg bis < 25 kg) mit HIV-1-Infektion	6.982,27 € - 9.041,60 €
		DRV+ABC+FTC			7.090,97 € - 9.538,59 €
		Antiretroviral vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bis < 25 kg	Patientenindividuell unterschiedlich		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LPV=Lopinavir, NVP=Nevirapin, RAL=Raltegravir					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. EVG/COBI/FTC/TAF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von Cytochrom P450 (CYP)3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sind. Aus diesem Grund darf EVG/COBI/FTC/TAF nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Lovastatin, Simvastatin, Lomitapid, Pimozid, Lurasidon, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, Midazolam (oral) und Triazolam.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, aufgrund des potenziellen Verlusts des virologischen Ansprechens und der möglichen Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TAF. Aus diesem Grund darf EVG/COBI/FTC/TAF nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nephrotoxizität
- Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder <12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung oder für Kinder <18 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde EVG/COBI/FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen

Bei Patienten im Alter von 3 bis <12 Jahren, die in der Studie GS-US-292-0106 EVG/COBI/FTC/TAF über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten hatten, wurde über eine verringerte Knochenmineraldichte ($\geq 4\%$) in der Wirbelsäule und im Gesamtkörper ohne Kopf berichtet. Die langfristigen Auswirkungen der Knochenmineraldichte-Veränderungen auf den wachsenden Knochen, einschließlich des Frakturrisikos, bleiben unklar. Es wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern <2 Jahren oder mit einem Körpergewicht <14 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.