

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
(*Biktarvy*[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.12.2022

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.....	13
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.....	21

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).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
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).....	18

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
CD4	Cluster of Differentiation 4
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
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-Inhibitoren
LPV	Lopinavir
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TVF	Tenofovir
UE	Unerwünschtes Ereignis
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

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:	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Biktarvy®
ATC-Code:	J05AR20
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43430 – Bictegravir-Natrium 31286 – Emtricitabin 41435 – Tenofoviralfenamidhemifumarat
Pharmazentralnummer (PZN)	14050272 – 30 Tabletten 50/200/25 mg 14050289 – 3x30 Tabletten 50/200/25 mg 18107655 – 30 Tabletten 30/120/15 mg 18107684 – 3x30 Tabletten 30/120/15 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
Biktarvy [®] wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1). ^b	21. Juni 2018 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 21. November 2022	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: BIC/FTC/TAF wurde nach der in 2018 erfolgten Zulassung für Erwachsene im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-364), sodass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg umfasst.</p> <p>AMNOG=Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; BIC=Bictegravir; FTC=Emtricitabin; HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus; TAF=Tenofoviralfenamid</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)

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 21. November 2022 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Biktarvy[®] wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TVF nachgewiesen worden sein. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 21. Juni 2018 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechender Umformulierung der Indikation erhält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen (≥2 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>FTC=Emtricitabin; HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus; INI=Integrase-Inhibitoren; 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 Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren	ABC+3TC oder ABC+FTC oder FTC/TAF jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • DTG • EVG/co • DRV/r • ATV/r
	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren	ABC+3TC oder ABC+FTC jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • DTG • DRV/r • ATV/r
	Antiretroviral nicht-vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 2 bis < 6 Jahren	ABC+3TC oder ABC+FTC jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • DTG • RAL • NVP • LPV/r • DRV/r • ATV/r

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Antiretroviral vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren	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.</p> <p>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.</p> <p>/co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LPV=Lopinavir, NVP=Nevirapin, RAL=Raltegravir, TAF=Tenofoviralfenamid</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-390) bzw. in einer ergänzenden Information vom 24. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-104z) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg und 30/120/15 mg Filmtabletten) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulationen

Für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren wurde folgende zVT festgelegt:

- ABC+3TC oder ABC+FTC oder FTC/TAF, jeweils in Kombination mit DTG oder EVG/co oder DRV/r oder ATV/r

Für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder ab 6 bis < 12 Jahren wurde folgende zVT festgelegt:

- ABC+(/)3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder DRV/r oder ATV/r

Für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder ab 2 bis < 6 Jahren wurde folgende zVT festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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 und Jugendlichen ab 2 bis <18 Jahren 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 BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern vor.

Da die Studie GS-US-380-1474 (im Folgenden GS1474) zur Zulassung von BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern ≥ 2 bis < 18 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 Jugendlichen und Kinder dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenbewertung herangezogen.

Endpunkt: Virologische Wirksamkeit

Zu Woche 48 erreichten 98% der Patienten aus Kohorte 1, 98% aus Kohorte 2 und 95,5% aus Kohorte 3 ein virologisches Ansprechen.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit

Die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl/ μL lag zu Woche 48 im Schnitt in Kohorte 1 bei 729 Zellen/ μL , in Kohorte 2 bei 897 Zellen/ μL und in Kohorte 3 bei 1.004 Zellen/ μL . Damit betrug die mittlere Änderung zur Baseline in Kohorte 1 -22 Zellen/ μL , in Kohorte 2 -40 Zellen/ μL und in Kohorte 3 -94 Zellen/ μL .

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Bei 84,0% der Patienten aus Kohorte 1, bei 88,0% der Patienten aus Kohorte 2 und bei 81,8% der Patienten aus Kohorte 3 trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Insgesamt trat bei 8,0% der Patienten in Kohorte 1 und 2,0% der Patienten in Kohorte 2 jeweils mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf und 10,0% der Patienten in Kohorte 1 und 2,0% der Patienten in Kohorte 2 litten an einem schweren UE. Ein Patient berichtete von suizidalen Gedanken, die als schweres UE Grad 4 eingestuft wurden. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 2,0% der Patienten in Kohorte 2 auf und es gab keine Todesfälle.

Die häufigsten UE (Preferred Terms [PT]), die bei mindestens 10% der Gesamtpopulation auftraten) waren Diarrhö, Erbrechen, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Influenza, Pharyngitis durch Streptokokken, Impetigo, Harnwegsinfekt, Arthralgie, Kopfschmerzen, Vaginaler Ausfluss, Husten, Rhinorrhoe und allergische Rhinitis.

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 und Kinder ab 2 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 14 kg, die mit dem HIV-1 infiziert sind	nein
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)

Obwohl gerade in den letzten Jahren eine Reihe von modernen Substanzen oder Substanzkombinationen für Jugendliche und teilweise auch Kinder zugelassen wurden und heute eine Reihe von hochwirksamen und sehr gut verträglichen antiretroviralen Optionen für die Initialtherapie zur Verfügung stehen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für weitere Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig. Um eine lebenslange patientenindividuelle Therapie sicherzustellen, bedarf es daher kontinuierlich weiterer Verbesserungen, insbesondere auch für die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis <18 Jahren. BIC/FTC/TAF stellt somit eine relevante Therapieoption dar, welche neben der hohen Wirksamkeit eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Zudem ist es ein weiteres verfügbares Einzel-Tabletten-Regime, das die in der Indikation besonders notwendige Adhärenz fördert.

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von BIC/FTC/TAF bei Jugendlichen und Kindern ≥ 2 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg mit HIV-1-Infektion 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.

BIC/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 weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), Emtricitabin (FTC) oder Tenofovir (TFV) nachgewiesen worden sein.

Die Erweiterung der Zulassung für die Wirkstoffkombination BIC/FTC/TAF umfasst somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Kinder und Jugendliche ≥ 2 bis < 18 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden 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)

Um eine patientenindividuell optimale antiretrovirale Therapie lebenslang sicherzustellen, ist der medizinische Bedarf an wirksamen Substanzen mit guter Langzeitverträglichkeit insbesondere in der Substanzklasse der bei mehr als 90% aller behandelten Patienten eingesetzten Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), noch immer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erheblich – dies gilt umso mehr für Kinder, da Therapiezeitraum und damit Substanzexposition 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 32 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die Behandlung HIV 1-infizierter Kinder und Jugendlicher zugelassen, davon 20 Arzneimittel, die auch bereits für Kinder <12 Jahren zugelassen sind. Diese Optionen reduzieren sich in der klinischen Praxis aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Sicherheitsprofil deutlich.

BIC ist ein hochwirksamer und gut verträglicher INI, der sich aufgrund seiner besonderen molekularen Struktur und des daraus resultierenden Substanzprofils durch eine hohe virologische Potenz, ein distinktes Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere, eine lange Halbwertszeit und ein günstiges Interaktionspotential auszeichnet. Neben BIC enthält BIC/FTC/TAF den bevorzugt empfohlenen NRTI-Backbone FTC/TAF: TAF ist eine klinisch hochrelevante und wichtige Neuentwicklung auf Basis des früheren NRTI-Standards TDF mit einem renal und ossär deutlich verbesserten Sicherheitsprofil.

Somit stellt BIC/FTC/TAF eine relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg dar, die im Hinblick auf Wirksamkeit, Resistenzprofil, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, geringem Interaktionspotential und aufgrund der Verfügbarkeit als Eintablettenregime nicht zuletzt auch im Hinblick auf Convenience alle wesentlichen Anforderungen an eine antiretrovirale Langzeittherapie vollumfänglich erfüllt und den bestehenden therapeutischen Bedarf deckt.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Jugendliche (12 bis <18 Jahre)	22
	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder (6 bis <12 Jahre)	10
	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder (2 bis <6 Jahre)	2
	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (12 bis <18 Jahre)	92
	Antiretroviral vorbehandelte Kinder (6 bis <12 Jahre)	47
	Antiretroviral vorbehandelte Kinder (2 bis <6 Jahre)	9

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
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)

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 Kinder und Jugendliche (ab 2 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg) mit HIV-1-Infektion	10.385,55 €
	Antiretroviral vorbehandelte Kinder und Jugendliche (ab 2 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg) mit HIV-1-Infektion	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)

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 Jugendliche (ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von	DTG+ABC/3TC	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von	9.396,27 €
		DTG+ABC+FTC		17.225,89 €
		DTG+FTC/TAF		9.458,77 €
		ATV/r+ABC/3TC		5.802,83 €
		ATV/r+ABC+FTC		13.632,45 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	≥45 kg) mit HIV-1-Infektion	ATV/r+FTC/TAF	≥45 kg) mit HIV-1-Infektion	5.851,34 €	
		DRV/r+ABC/3TC		5.302,92 €	
		DRV/r+ABC+FTC		13.132,54 €	
		DRV/r+FTC/TAF		5.351,43 €	
		EVG/COBI/FTC/TAF		10.385,55 €	
	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder (ab 6 bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg bis <45 kg) mit HIV-1-Infektion	DTG+ABC/3TC	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder (ab 6 bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg bis <45 kg) mit HIV-1-Infektion	9.396,27 €	
		DTG+ABC+FTC		16.543,73 €-17.225,89 €	
		ATV/r+ABC/3TC		4.098,16 €-5.802,83 €	
		ATV/r+ABC+FTC		11.245,62 €-13.632,45 €	
		DRV/r+ABC/3TC		4.405,95 €-5.302,92 €	
		DRV/r+ABC+FTC		11.553,41 €-13.132,54 €	
	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	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 €-11.247,50 €	
		DTG+ABC+FTC		7.796,35 €-11.744,49 €	
		LPV/r+ABC+3TC		6.458,64 €-10.843,10 €	
		LPV/r+ABC+FTC		6.567,34 €-11.340,09 €	
		RAL+ABC+3TC		5.946,36 €-9.945,91 €	
		RAL+ABC+FTC		6.055,06 €-10.442,90 €	
		NVP/r+ABC+3TC		6.623,07 €-10.135,16 €	
		NVP/r+ABC+FTC		6.731,77 €-10.632,15 €	
		ATV/r+ABC+3TC		11.485,60 €-16.041,78 €	
		ATV/r+ABC+FTC		11.594,30 €-16.538,77 €	
		DRV/r+ABC+3TC		Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥15 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	6.981,66 €-9.667,94 €
		DRV+ABC+FTC		7.090,36 €-10.164,93 €	
		Antiretroviral vorbehandelte mit HIV-1 infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von ≥2 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg		Patientenindividuell unterschiedlich	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LPV=Lopinavir, NVP=Nevirapin, RAL=Raltegravir, TAF=Tenofoviralfenamid				

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. Die Einnahme von BIC/FTC/TAF kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtabletten nicht zu zerkaugen oder zu zerkleinern. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken, können die Tablette in zwei Hälften teilen und diese nacheinander einnehmen, um sicherzustellen, dass die ganze Dosis unverzüglich eingenommen wird.

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

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion
- Lebererkrankung
- Gewicht und metabolische Parameter
- Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Opportunistische Infektionen
- Osteonekrose
- Nephrotoxizität
- Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronischer Hämodialyse
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg und mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF sollte bei Patienten mit einer geschätzten CrCl von ≥ 15 mL/min und < 30 mL/min oder < 15 mL/min bei Patienten ohne chronische Hämodialyse vermieden werden, da die Sicherheit von BIC/FTC/TAF bei diesen Populationen nicht erwiesen ist.

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

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF bei Kindern unter 2 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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