



(20732) ODEFSEY, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2018

1 Zulassung Swissmedic

ODEFSEY wurde von Swissmedic per 22. Mai 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„Odefsey ist indiziert für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1) bei therapienaiven Erwachsenen, bei denen HIV 1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermassen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, und bei denen eine Viruslast von $\leq 100'000$ HIV 1 RNA-Kopien/ml vorliegt, oder zum Ersatz der aktuellen antiretroviralen Therapie bei Patienten:

- *die kein virologisches Therapieversagen in der Vergangenheit hatten,*
- *die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml),*
- *und bei denen zu keinem Zeitpunkt HIV 1-Mutationen gefunden wurden, die bekanntermassen mit Resistenzen gegen die einzelnen Wirkstoffe von Odefsey assoziiert sind.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – GS-US-366-1059 – Zack, J., et al. "Bioequivalence of the rilpivirine / emtricitabine / tenofovir alafenamide single-tablet regimen." *J Bioequiv Availab* 8.2 (2016): 49-54.

Die Studie 1 ist eine randomisierte, unverblindete, einmal dosierte 3-Arm, 6-Sequenz cross-over Bioäquivalenz-Phase-I-Studie. 96 gesunde erwachsene Probanden im Alter zwischen 19 und 45 Jahren wurden eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erhielten am Tag 1, Tag 15 und Tag 29 eine Einmaldosis von entweder TAF/FTC/RPV¹ (ODEFSEY), RPV (EDURANT) oder TAF/FTC/EVG/COB² (GENVOYA) mit jeweils unterschiedlicher Folgemedikation, 5 Minuten nach einem standardisierten Frühstück (ca. 600 Kalorien und ca. 27% Fettanteil). Die Bioäquivalenz von RPV, FTC und TAF in ODEFSEY und RPV, FTC und TAF in den Referenzen EDURANT und GENVOYA war gegeben, wenn die geometrischen Mittelwerte der primären pharmakokinetischen Parameter AUC_{last} , AUC_{inf} und C_{max} mit 90% Konfidenzintervall zwischen der Bioäquivalenzgrenze von 80% und 125% lagen. ODEFSEY zeigte entsprechend im primären Endpunkt für die Wirkstoffe TAF und FTC Bioäquivalenz zu GENVOYA und für den Wirkstoff RPV Bioäquivalenz zu EDURANT.

¹ TAF: Tenofovir-Alafenamid, FTC: Emtricitabin, RPV: Rilpivirin

² EVG: Elvitegravir, COB: Cobicistat

Studie 2 – GS-US-366-1160 – DeJesus, Edwin, et al. "Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study." *The Lancet HIV* 4.5 (2017): e205-e213.

In der Studie 2 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von TDF/FTC/EFV³ (ATRIPLA) zu TAF/FTC/RPV (ODEFSEY) in einer randomisierten, doppelblinden Phase-IIIb-Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (Nicht-Unterlegenheits-Studie). Das mittlere Alter der Patienten betrug 48 Jahre (Bereichspanne: 41-55) und 87% waren Männer. Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine HIV-1 RNA Konzentration von < 50 Kopien/ml unter einer stabilen Behandlung mit TDF/FTC/EFV für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem Screening. Keiner der Patienten hatte eine nachgewiesene Resistenz gegen einen der Wirkstoffe. Wenige Studienteilnehmer hatten eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung oder eine renale Dysfunktion. Insgesamt wurden 875 Patienten unter TDF/FTC/EFV (ATRIPLA) randomisiert: 438 Patienten wechselten auf TAF/FTC/RPV (ODEFSEY) und 437 Patienten blieben unter TDF/FTC/EFV (ATRIPLA). Der untersuchte primäre Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer in Prozent (%) mit einer HIV-1 RNA Konzentration von < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen. In der Woche 48 war die Umstellung auf ODEFSEY in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts < 50 Kopien/ml im Vergleich zu Patienten, die weiterhin TDF/FTC/EFV erhielten, nicht unterlegen. Die virale Suppression mit HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml wurde bei 394 (90%) von 438 Patienten in der ODEFSEY-Gruppe resp. bei 402 (92%) von 437 Patienten in der ATRIPLA-Gruppe aufrechterhalten (Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: -2.0% [95%KI: -5.9% bis 1.8%; p=0.35]). Ein untersuchter sekundärer Sicherheitsendpunkt war die Veränderung in Prozent (%) der Knochenmineraldichte in Wirbelsäule und Hüfte nach 48 Wochen. In der Lendenwirbelsäule und Hüfte nahm die Knochenmineraldichte in der ODEFSEY-Gruppe zu, wohingegen diese Werte in der ATRIPLA-Gruppe stabil blieben oder abnahmen (Lendenwirbelsäule: +1.65% versus -0.05%; p<0.0001. Hüfte: +1.28% versus -0.13%; p<0.0001). Bei Patienten unter ODEFSEY wurde in der Woche 48 signifikant weniger Proteinurie festgestellt als unter ATRIPLA (Urin/Protein, Urin/Albumin, Urin/Retinol-Bindungsprotein und Urin/β2-Mikroglobulin zu Urin/Kreatin Verhältnis, alle Parameter p<0.0001). Bis Woche 48 wurde zudem bei Patienten, die auf ODEFSEY umgestellt wurden keine Resistenz-assoziierte Mutation festgestellt.

Studie 3 – GS-US-366-1216 – Orkin, Chloe, et al. "Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study." *The Lancet HIV* 4.5 (2017): e195-e204.

In der Studie 3 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von TDF/FTC/RPV (EVIPLERA) zu TAF/FTC/RPV (ODEFSEY) in einer randomisierten, doppelblinden Phase-IIIb-Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (Nicht-Unterlegenheits-Studie). Das mittlere Alter der Patienten betrug 45 Jahre (Bereichspanne: 36-53) und 90% waren Männer. Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine HIV-1 RNA Konzentration von < 50 Kopien/ml unter einer stabilen Behandlung mit TDF/FTC/RPV für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate vor dem Screening. Keiner der Patienten hatte eine nachgewiesene Resistenz gegen einen der Wirkstoffe. Wenige Studienteilnehmer hatten eine fortgeschrittene HIV-Erkrankung. Insgesamt wurden 630 Patienten unter TDF/FTC/RPV (EVIPLERA) randomisiert: 316 Patienten wechselten auf TAF/FTC/RPV (ODEFSEY) und 314 Patienten blieben unter TDF/FTC/RPV (EVIPLERA). Der untersuchte primäre Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer in Prozent (%) mit einer HIV-1 RNA Konzentration von < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen. In der Woche 48 war die Umstellung auf ODEFSEY in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts < 50 Kopien/ml im Vergleich zu Patienten, die weiterhin TDF/FTC/RPV erhielten, nicht unterlegen. Die virale Suppression mit HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml wurde bei 296 (94%) von 316 Patienten in der ODEFSEY-Gruppe resp. bei 294 (94%) von 313 Patienten in der EVIPLERA-Gruppe aufrechterhalten (Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: -0.3% [95%KI: -4.2% bis 3.7%; p=1.00]). Ein untersuchter sekundärer Sicherheitsendpunkt war die Veränderung in Prozent (%) der Knochenmineraldichte in Wirbelsäule und Hüfte nach 48 Wochen. In

³ TDF: Tenofovir-Disoproxil, EFV: Efavirenz

der Lendenwirbelsäure und Hüfte nahm die Knochenmineraldichte in der ODEFSEY-Gruppe mehr zu im Vergleich zur EVIPLERA-Gruppe (Lendenwirbelsäule: +1.61% versus +0.08%; $p < 0.0001$. Hüfte: +1.04% versus -0.25%; $p < 0.0001$). Nach 48 Wochen wurden Erhöhungen der Nüchternwerte Gesamtcholesterin, direkt gemessenes LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin sowie der Triglyzeride im ODEFSEY-Arm beobachtet. Im EVIPLERA-Arm blieben diese Werte hingegen stabil. Bei Patienten unter ODEFSEY wurde in der Woche 48 signifikant weniger Proteinurie festgestellt als unter EVIPLERA (Urin/Protein, Urin/Albumin, Urin/Retinol-Bindungsprotein und Urin/ β 2-Mikroglobulin zu Urin/Kreatin Verhältnis, alle Parameter $p < 0.0001$). Bis Woche 48 wurde bei Patienten, die auf ODEFSEY umgestellt wurden keine Resistenz-assoziierte Mutation festgestellt.

Sicherheit/Verträglichkeit

Bis Woche 48 wurden in der Studie 2 und 3 keine neuen unerwünschten Wirkungen festgestellt. Die Inzidenz aller therapiebedingten Nebenwirkungen in der Studie 2 war zwischen den beiden Behandlungsregimes ähnlich (56 Patienten [13%] unter ODEFSEY versus 45 Patienten [10%] unter ATRIPLA). Therapiebedingte Nebenwirkungen, welche zum Therapieabbruch führten, traten in 5 (1%) von 438 Patienten im ODEFSEY-Arm und in 7 (2%) von 437 Patienten im ATRIPLA-Arm auf. Eine therapiebedingte schwerwiegende Nebenwirkung trat bei keinem Patienten (0%) im ODEFSEY-Arm und 1 Patienten (<1%) im ATRIPLA-Arm auf. In der Studie 3 traten therapiebedingte Nebenwirkungen in 20 (6%) von 316 Patienten im ODEFSEY-Arm und in 37 (12%) von 314 Patienten im EVIPLERA-Arm auf. Therapiebedingte Nebenwirkungen, welche zum Therapieabbruch führten, traten in 1 (<1%) Patienten im ODEFSEY-Arm und in 1 (<1%) Patienten im EVIPLERA-Arm auf. Es traten keine therapiebedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Sehr häufige Nebenwirkungen des Wirkstoffs Rilpivirin und der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid (die mehr als 1 von 10 Personen betreffen können) sind Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Nausea (Übelkeit). Sehr häufige Nebenwirkungen von Rilpivirin sind zudem erhöhte Cholesterinspiegel (Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin), Schlaflosigkeit und erhöhte Leber- und Pankreasenzyme.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

ODEFSEY ist als Filmpille erhältlich, die je 200mg Emtricitabin (FTC), 25mg Rilpivirin (RPV) und 25mg Tenofovir-Alafenamid (TAF) enthält. Die Packungsgrösse von 30 Filmpillen reicht bei der empfohlenen Dosierung für einen Behandlungszeitraum von 1 Monat. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Pille, die zu einer Mahlzeit eingenommen wird. Laut Angaben der Zulassungsinhaberin ist ODEFSEY die kleinste Pille unter den Kombinationspräparaten.

Medizinischer Bedarf

ODEFSEY (TAF/FTC/RPV) stellt eine alternative Behandlungsoption zu EVIPLERA (TDF/FTC/RPV) dar. TAF ist zudem auch in GENVOYA (TAF/FTC/EVG/COB) enthalten. Da die langfristige Einnahme von Tenofovir-Disoproxil (TDF) zu Veränderungen der Nierenfunktion und der Knochendichte führen kann, ist eine Verbesserung der Therapieverträglichkeit wünschenswert. Mit Tenofovir-Alafenamid (TAF) steht ein Prodrug zur Verfügung, das deutlich niedriger dosiert werden kann. Dies führt in den klinischen Studien zu geringeren Nebenwirkungen auf die Nieren und Knochen. Die klinische Relevanz allfälliger Sicherheitsvorteile von TAF-basierten Regimen versus TDF-basierten Regimen ist allerdings nicht eindeutig beurteilbar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung.
- Aufgrund des Preisvergleiches auf der Grundlage der Tagestherapiekosten mit der patentgeschützten Zweier-Kombination DESCOVY (Emtricitabin, Tenofovir-Alafenamid) und dem

patentgeschützten Monopräparat EDURANT (Rilpivirin) von Fr. 32.27, unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Das somit berechnete Preisniveau beträgt Fr. 967.97.

- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 849.59), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI, BE, FR, AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)	GTIN
30 Filmtabletten zu 200mg Emtricitabin, 25mg Rilpivirin, 25mg Tenofovir-Alafenamid	Fr. 908.78	Fr. 1'058.20	7680660310010