



## (20840) BIKTARVY, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

BIKTARVY wurde von Swissmedic per 12. April 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Biktarvy ist indiziert für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei therapienaiven Erwachsenen, oder zum Ersatz der aktuellen antiretroviralen Therapie bei Patienten:

- die kein virologisches Therapieversagen in der Vergangenheit hatten, und
- 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 gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sind

(siehe «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Abkürzungen/Begriffe:

**ART:** antiretrovirale Therapie, **ABC:** Abacavir, **BIC:** Bictegravir, **DRV:** Darunavir, **DTG:** Dolutegravir, **FDC:** Fixed-Dose Combination, **FTC:** Emtricitabin, **INSTI:** Integrase-Inhibitor, **NRTI:** nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, **NtRTI:** nukleotidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor, **NNRTI:** Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, **PI:** Proteaseinhibitor, **STR:** Single Tablet Regime, **3TC:** Lamivudin, **TAF:** Tenofoviralfenamid, **TDF:** Tenofoviridisoproxilfumarat

Wirkmechanismus:

Bictegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (**INSTI**), der an das aktive Zentrum der Integrase bindet. Damit wird der Strangtransfer der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Integration, ein für den HIV-Replikationszyklus wesentlicher Schritt, blockiert. Bictegravir zeigt Wirkung gegen HIV-1 und HIV-2.

Emtricitabin ist ein nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (**NRTI**) und ein Nukleosid-Analogon von 2'-Desoxycytidin. Emtricitabin wird durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat hemmt die HIV-Replikation, da es durch die Reverse Transkriptase (RT) des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Tenofoviralfenamid ist ein Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (**NtRTI**) und Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir. Tenofoviralfenamid dringt in die Zellen ein; aufgrund der durch Cathepsin A vermittelten Hydrolyse wird seine Stabilität im Plasma erhöht und es wird intrazellulär aktiviert, wodurch Tenofoviralfenamid zur Anreicherung von Tenofovir in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC; peripheral blood mononuclear cells) (einschliesslich Lymphozyten und anderen HIV-Zielzellen) und Makrophagen effizienter als Tenofoviridisoproxil ist. Anschliessend wird das intrazelluläre Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat phosphoryliert. Tenofoviridiphosphat hemmt die HIV-Replikation, indem es durch die RT des HIV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Bisher in dieser Indikation eingesetzte Arzneimitteltherapie(n) (Standardtherapie):

Empfohlene Kombinationsregimes für ART-naive HIV-positive Erwachsene entsprechend EACS (European AIDS Clinical Society) sind:

- 2 NRTI + INSTI
- 2 NRTI + NNRTI
- 2 NRTI + PI

## Studie 1

**Gallant J et al. Lancet. 2017 Nov 4; 390(10107):2063-2072.**

**Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial.**

Eine randomisierte (1:1), doppelblinde, doppeldummy, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase III Interventionsstudie bei ambulanten Patienten über 144 Wochen. In die Studie wurden HIV-1 infizierte, nicht ART-vorbehandelte (ausser Prä- oder Post-Expositionsprophylaxe bis zu 1 Monat vor dem Screening) Patienten >18 Jahre, die zum Zeitpunkt des Screenings eine HIV-1 RNA Konzentration im Plasma  $\geq 500$  Kopien/ml, einen negativen Screening-Test für das HLA-B\*5701-Allel, keine dokumentierte Resistent gegenüber FTC, TAF, ABC oder 3TC, eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von mind. 50 ml/min (Cockcroft-Gault) und keine Hepatitis B Koinfektion aufwiesen, eingeschlossen.

Die 314 Patienten im experimentellen Arm (BIKTARVY) wurden mit 50mg BIC, 200mg FTC, 25mg TAF als STR plus Triumeq-entsprechendes Placebo behandelt. Die 315 Patienten im aktiver Komparator Arm (Triumeq) wurden mit 50mg DTG, 600mg ABC, 300mg (3TC) als STR plus BIKTARVY-entsprechendes Placebo behandelt.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Studienteilnehmer (%) mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <50 Kopien/ml nach 48 Wochen (FDA Snapshot Analyse) definiert. Nach 48 Wochen hatten 92,4% (n=290) im BIKTARVY-Arm vs. 93,0% (n=293) im Triumeq-Arm eine Viruslast von <50 Kopien/ml erreicht (Differenz -0,6%, 95%-KI -4,8 bis 3,6, p=0,78). Die vergleichbare Wirksamkeit und die Nichtunterlegenheit von BIKTARVY vs. Triumeq konnte gezeigt werden.

### Ausgewählte virologische sekundäre Endpunkte

- Subgruppenanalyse der antiretroviralen Wirksamkeit (Alter, Geschlecht, Rasse, HIV-1 RNA Plasmakonzentration zu Therapiebeginn, CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zu Therapiebeginn, geografischer Region und Adhärenz)
- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <50 Kopien/ml nach 48 Wochen, wenn fehlende Messwerte in der Analyse als Therapieversagen oder als von der Analyse ausgeschlossen behandelt wurden
- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <20 Kopien/ml nach 48 Wochen (FDA Snapshot Analyse)
- Veränderung der HIV-1 RNA Plasmakonzentration von Therapiebeginn bis Woche 48
- Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von Therapiebeginn bis Woche 48

Die Subgruppenanalyse hat keine signifikanten Wirkungsunterschiede gezeigt. Die Analyse nach Studienprotokoll des prozentualen Anteils an Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <50 Kopien/ml nach 48 Wochen betrug 99,3% BIKTARVY vs. 98,6% Triumeq (Differenz -0,7% mit KI 95% -1,4 bis 2,8; p = 0,43). Die Resultate der Analysen nach Studienprotokoll sind gesamthaft konsistent zur Snapshot Analyse.

Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <20 Kopien/ml nach 48 Wochen betrug 87,6% BIKTARVY vs. 87,3% Triumeq (Differenz 0,4% mit CI 95% -4,8 bis 5,6; p = 0,87). Die Veränderung der HIV-1 RNA Plasmakonzentration von Therapiebeginn bis Woche 48 betrug  $-3.11 \pm 0.660 \log_{10}$  Kopien/ml BIKTARVY vs.  $-3.08 \pm 0.718 \log_{10}$  Kopien/ml Triumeq (p = 0,65) und die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von Therapiebeginn bis Woche 48 betrug  $+233 \pm 185.2$  Zellen/ $\mu$ l BIKTARVY vs.  $+229 \pm 188.8$  Zellen/ $\mu$ l Triumeq (p = 0,81).

### Ausgewählte sicherheitsrelevante sekundäre Endpunkte (nach 48 Wochen im Vergleich zu Baseline)

- Prozentuale Veränderung der Knochendichte an Hüfte und Lendenwirbelsäule
- Veränderung des Serumkreatinins und der geschätzten GFR
- Prozentuale Veränderung der Proteinurie (Verhältnisse des Retinol-bindenden Proteins (RBP), des  $\beta$ 2-Mikroglobulins und des Albumins zu Kreatinin)

Die durchschnittliche Veränderung der Knochendichte an der Hüfte betrug  $-0.78\% \pm 2.22\%$  BIKTARVY vs.  $-1.02 \pm 2.31\%$  Triumeq (durchschnittliche Differenz nach der Methode der kleinsten Quadrate  $0.238\%$  mit CI 95%  $-0.151$  bis  $0.626$ ;  $p = 0.23$ ). Die durchschnittliche Veränderung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule betrug  $-0.83\% \pm 3.19\%$  BIKTARVY vs.  $-0.60 \pm 3.10\%$  Triumeq (durchschnittliche Differenz  $0.235\%$  mit CI 95%  $-0.766$  bis  $0.297$ ;  $p = 0.39$ ).

Weitere sicherheitsrelevante Endpunkte sind in folgender Tabelle dargestellt:

	BIKTARVY (n=314)	Triumeq (n=315)	p-Wert
<b>Serumkreatinin [mg/dl]</b>			
Therapiebeginn	0.90 (0.80 bis 1.00)	0.91 (0.81 bis 0.99)	0.92
Veränderung in Woche 48	0.11 (0.03 bis 0.17)	0.11 (0.03 bis 0.18)	0.78
<b>GFR [ml/min] (Cockcroft-Gault)</b>			
Baseline	125.9 (107.7 bis 146.3)	123.0 (107.0 bis 144.3)	0.76
Veränderung in Woche 48	-10.5 (19.5 bis 0.2)	-10.8 (-21.6 bis -2.4)	0.20
<b>Albumin/Kreatinin [mg/g]</b>			
Therapiebeginn	5.5 (3.7 bis 9.2)	5.4 (3.7 bis 9.1)	0.72
Prozentuale Veränderung in Woche 48	0.6% (-32.0 bis 48.9)	6.2% (-23.6 bis 57.7)	0.11
<b><math>\beta</math>2-Mikroglobulins/Kreatinin [<math>\mu</math>g/g]</b>			
Therapiebeginn	108.1 (71.7 bis 184.4)	109.8 (77.6 bis 191.8)	0.92
Prozentuale Veränderung in Woche 48	-23.0% (-57.2 bis 19.8)	-18.1% (-54.2 bis 17.4)	0.40
<b>RBP/Kreatinin [<math>\mu</math>g/g]</b>			
Therapiebeginn	81.0 (58.3 bis 122.4)	83.7 (59.8 bis 120.4)	0.55
Prozentuale Veränderung in Woche 48	13.6% (-20.9 bis 63.6)	19.9% (-16.0 bis 58.9)	0.34

## Studie 2

**Sax PE et al. Lancet. 2017 Nov 4; 390(10107):2073-2082.**

**Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial.**

Eine randomisierte (1:1), doppelblinde, doppeldummy, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase III Interventionsstudie bei ambulanten Patienten über 144 Wochen. In die Studien wurden HIV-1 infizierte, nicht ART-vorbehandelte (ausser Prä- oder Post-Expositionsprophylaxe bis zu 1 Monat vor dem Screening) Patienten >18 Jahre, die zum Zeitpunkt des Screenings eine HIV-1 RNA Konzentration im Plasma  $\geq 500$  Kopien/ml, keine dokumentierte Resistenz gegenüber FTC und TAF und eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 30$  ml/min (Cockcroft-Gault) aufwiesen, eingeschlossen. Eine Hepatitis B oder C Koinfektion war gestattet.

Die 320 Patienten im experimentellen Arm (BIKTARVY) wurden mit 50mg BIC, 200mg FTC, 25mg TAF als STR plus Tivicay- und Descovy- entsprechendes Placebo und die 325 Patienten im aktiven Komparator Arm (Tivicay plus Descovy) mit 1 Tablette 50mg DTG plus 1 Tablette 200mg FTC/25mg TAF plus BIKTARVY-entsprechendes Placebo behandelt.

Als primären Endpunkt der Studie wurde der Anteil der Studienteilnehmer (%) mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von  $< 50$  Kopien/ml nach 48 Wochen (FDA Snapshot Analyse) definiert. Nach 48 Wochen hatten 89.4% im BIKTARVY-Arm vs. 92.9% im Tivicay plus Descovy-Arm eine Viruslast von  $< 50$  Kopien/ml erreicht (Differenz  $-3.5\%$ , 95%-KI  $-7.9$  bis  $1.0$ ,  $p=0.12$ ). Im BIKTARVY-Arm war der Anteil an Studienteilnehmern, welche die Therapie aus Gründen, welche nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, frühzeitig abbrechen, erheblich höher. Nach Ausschluss der Patienten, für welche kein Post-Baseline Wert verfügbar war, ergeben sich Resultate nach 48 Wochen von 91.4% im BIKTARVY-Arm vs. 92.9% im Tivicay plus Descovy-Arm (Differenz  $-1.5\%$ , 95%-KI  $-5.8$  bis  $2.8$ ,  $p=0.48$ ). Die vergleichbare Wirksamkeit und die Nichtunterlegenheit von BIKATRVY vs. Tivicay plus Descovy konnte gezeigt werden.

Ausgewählte virologische sekundäre Endpunkte

- Subgruppenanalyse der antiretroviralen Wirksamkeit (Alter, Geschlecht, Rasse, HIV-1 RNA Plasmakonzentration zu Therapiebeginn, CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zu Therapiebeginn, geografischer Region und Adhärenz)
- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <50 Kopien/ml nach 48 Wochen, wenn fehlende Messwerte in der Analyse als Therapieversagen oder als von der Analyse ausgeschlossen behandelt wurden.
- Prozentualer Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <20 Kopien/ml nach 48 Wochen (FDA Snapshot Analyse)
- Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von Therapiebeginn bis Woche 48

Die Subgruppenanalyse hat keine signifikanten Wirkungsunterschiede gezeigt. Die Analyse nach Studienprotokoll des prozentualen Anteils an Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <50 Kopien/ml nach 48 Wochen betrug 99% BIKTARVY vs. 99.7% Tivicay plus Descovy (Differenz -0.7% mit KI 95% -2.6 bis 1.2; p = 0.33). Die Resultate der Analysen nach Studienprotokoll sind gesamthaft konsistent zur Snapshot Analyse. Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <20 Kopien/ml nach 48 Wochen betrug 82.2% BIKTARVY vs. 87.1% Tivicay plus Descovy (Differenz -3.9% mit CI 95% -9.4 bis 1.5; p = 0.16). Die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von Therapiebeginn bis Woche 48 betrug +180 ± 166.6 Zellen/μl BIKTARVY vs. +201 ± 166.4 Zellen/μl Tivicay plus Descovy (p = 0.10).

#### Ausgewählte sicherheitsrelevante sekundäre Endpunkte

Veränderung des Serumkreatinins, der geschätzten GFR, des Nüchtern-Blutzuckers und der Nüchtern-Blutfettparameter in Woche 48 im Vergleich zu Therapiebeginn.

Im BIKTARVY-Arm konnte eine signifikant geringere Reduktion der geschätzten GFR vs. dem Tivicay plus Descovy-Arm festgestellt werden (Median -7.3 (Interquartilsabstand [IQR] -17.3 – 0.1) ml/min BIKTARVY vs. -10.8 (-20.0 – -1.7) ml/min Tivicay + Descovy (p = 0.0181 [Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test]). Bei den weiteren Parametern (Serumkreatinin, Nüchtern-Blutzucker und Nüchtern-Blutfettparametern) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### **Studie 3**

**Molina JM et al. Lancet HIV. 2018 Jul;5(7): e357-e365.**

**Switching to fixed-dose bicittegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial.**

Eine randomisierte (1:1), doppelblinde, doppeldummy, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase III Interventionsstudie bei ambulanten Patienten über 96 Wochen (Open Label ab Woche 48). In die Studie wurden HIV-1 infizierte, seit mindestens 3 Monaten viral supprimierte (HIV-1 RNA Konzentration im Plasma <-50 Kopien/ml zum Screeningzeitpunkt) unter Dolutegravir (TIVICAY) + Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) oder Triumeq (coformuliertes DTG/ABC/3TC) Patienten >18 Jahre, keine aktive Hepatitis B Koinfektion, keine dokumentierte Resistenz gegenüber FTC, TAF, ABC, oder 3TC und eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 50 ml/min (Cockcroft-Gault) aufwiesen, eingeschlossen. Die 282 Patienten im experimentellen Arm (BIKTARVY) wurden mit 50mg BIC, 200mg FTC, 25mg TAF als STR plus Triumeq-entsprechendes Placebo und die 281 Patienten im aktiven Komparator Arm (Triumeq) mit 50mg DTG, 600mg ABC, 300mg (3TC) als STR plus BIKTARVY-entsprechendes Placebo behandelt.

Als primären Endpunkt wurde der prozentuale Anteil Studienteilnehmer mit Therapieversagen (HIV-1 RNA Plasmakonzentration von ≥ 50 Kopien/ml) nach 48 Wochen (FDA Snapshot Analyse) definiert. Nach 48 Wochen haben 3 Patienten (1%) im BIKTARVY-Arm vs. 1 (<1%) Triumeq-Arm (Differenz 0.7% mit CI 95.002% -1.0 – 2.8; p = 0.62) ein Therapieversagen. Die Nichtunterlegenheit von BIKTARVY vs. Triumeq konnte gezeigt werden.

#### Virologische sekundäre Endpunkte

- Prozentualer Anteil Studienteilnehmer mit HIV-1 RNA Plasmakonzentrationen von <50 und <20 Kopien/ml nach 48 Wochen.
- Veränderung der CD4<sup>+</sup> Zellzahl nach 48 Wochen im Vergleich zu Baseline

Nach 48 Wochen hatten 94% BIKTARVY vs. 95% Triumeq (Differenz -1.4%, 95%-KI -5.5 bis 2.6, p = 0.59) Studienteilnehmer eine HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <50 Kopien/ml und 90% BIKTARVY

vs. 91% Triumeq eine HIV-1 RNA Plasmakonzentration von <20Kopien/ml (Differenz -1.4%, 95%-KI -6.4 bis 3.5,  $p = 0.66$ ).

#### Sicherheitsrelevante sekundäre Endpunkte (nach 48 Wochen im Vergleich zu Baseline)

- Prozentuale Veränderung der Knochendichte an Hüfte und Lendenwirbelsäule
- Veränderung der GFR
- Prozentuale Veränderung der Proteinurie (Verhältnisse des Retinol-bindenden Proteins, des  $\beta$ 2-Mikroglobulins und des Albumins zu Kreatinin)
- Veränderung der Nüchtern-Blutfettparameter

Die durchschnittliche Veränderung der Knochendichte an der Hüfte betrug +0.16% BIKTARVY-Arm vs. +0.30% Triumeq ( $p = 0.47$ ) und an der Lendenwirbelsäule +0.69% BIKTARVY-Arm vs. +0.42% Triumeq ( $p = 0.33$ ). Die Veränderung der geschätzten GFR betrug im Median +1.0 ml/min im BIKTARVY-Arm vs. -1.8 ml/min Triumeq-Arm ( $p = 0.0002$ ). Die prozentuale Veränderung der Proteinurie war in beiden Armen der Studie vergleichbar und nicht signifikant. Die Veränderung der Triglyceride betrug -5 mg/dl im BIKTARVY-Arm vs. +3 mg/dl Triumeq-Arm ( $p = 0.028$ ).

Bei den Werten des Gesamtcholesterins, LDL, HDL und dem Gesamtcholesterin/HDL-Verhältnis wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen festgestellt.

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

In Studie 1 traten bei 265 (84%) Studienteilnehmern im BIKTARVY-Arm vs. 283 (90%) im Triumeq-Arm unerwünschte Wirkungen auf, davon erlitten 19 (6%) im BIKTARVY vs. 25 (8%) im Triumeq-Arm schwerwiegende UAW. Bei keinem Studienteilnehmer im BIKTARVY-Arm kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UAW vs. 4 (1%) im Triumeq-Arm. Die am häufigsten aufgetretenen UAW waren Übelkeit 32 (10%) vs. 72 (23%), Durchfall 40 (13%) vs. 41 (13%) und Kopfschmerzen 36 (11%) vs. 43 (14%) jeweils im BIKTARVY-Arm vs. Triumeq-Arm.

In Studie 2 traten bei 57 (18%) Studienteilnehmern im BIKTARVY-Arm vs. 83 (26%) im Tivicay plus Descovy-Arm unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Bei 5 (2%) Studienteilnehmer im BIKTARVY-Arm kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UAW vs. 1 (<1%) Tivicay plus Descovy-Arm. Die am häufigsten aufgetretenen UAW waren Kopfschmerzen 40 (13%) vs. 40 (12%), Durchfall 37 (12%) vs. 39 (12%), Übelkeit 25 (8%) vs. 29 (9%), und Nasopharyngitis 22 (7%) vs. 31 (10%) jeweils im BIKTARVY-Arm vs. Tivicay plus Descovy-Arm.

In Studie 3 traten bei 225 (80%) Studienteilnehmern im BIKTARVY-Arm vs. 225 (80%) im Triumeq-Arm unerwünschte Wirkungen auf, davon erlitten 15 (5%) im BIKTARVY vs. 22 (8%) im Triumeq-Arm schwerwiegende UAW. Bei 6 (2%) Studienteilnehmer im BIKTARVY-Arm kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UAW vs. 2 (1%) im Triumeq-Arm.

Die am häufigsten aufgetretenen UAW waren Infektionen der oberen Atemwege bei 29 Studienteilnehmern (10%) vs. 27 (10%), Nasopharyngitis 20 (7%) vs. 22 (8%), Kopfschmerzen 19 (7%) vs. 21 (7%) und Durchfall 24 (9%) vs. 14 (5%) jeweils im BIKTARVY vs. Triumeq-Arm.

In den Studien war BIKTARVY gut verträglich. Bei nicht-vorbehandelten Patienten war ein vergleichbarer, leichter Abfall der Knochendichte an der Hüfte und der Wirbelsäule sowohl unter BIKTARVY als auch unter Triumeq zu beobachten.

Entsprechend Fachinformation sind häufige Nebenwirkungen von BIKTARVY abnorme Träume, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Durchfall, Übelkeit und Müdigkeit.

BIKTARVY darf weder zusammen mit starken Induktoren von CYP3A noch von UGT1A1 (z.B. Rifampicin oder Johanniskraut) verwendet werden.

## Medizinische Leitlinien

(EACS) European AIDS Clinical Society 'Guidelines: Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe' Version 9.1: Initiale Kombinationsregimes für ART-naive HIV-positive Erwachsene

Regimen	Dosing
<b>2 NRTIs + INSTI</b>	
ABC/3TC/DTG <sup>(i, ii, x)</sup>	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd
TAF/FTC <sup>(iii)</sup> or TDF/FTC <sup>(iii)</sup> + DTG <sup>(x)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DTG 50 mg, 1 tablet qd
TAF/FTC/BIC <sup>(xi)</sup>	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 tablet qd
TAF/FTC <sup>(iii)</sup> or TDF/FTC <sup>(iii)</sup> + RAL <sup>(iv)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + RAL 600 mg, 2 tablets qd or + RAL 400 mg, 1 tablet bid

BIKTARVY enthält mit Bictegravir einen neuen Wirkstoff aus der Klasse der INSTI und ist somit ein in diesen Leitlinien seit Oktober 2018 aufgeführtes neues STR, basierend auf 2 NRTI + INSTI.

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Der Nutzen von BIKTARVY zur Behandlung von HIV-Infektionen wurde in drei größeren Studien untersucht. In den drei klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass BIKTARVY (BIC/FTC/TAF) den beiden Therapien eines INSTI-basierten HIV Therapieregimes Triumeq (DTG/ABC/3TC) und Tivicay (DTG) plus Descovy (FTC/TAF) in seiner Wirksamkeit bei therapienaiven oder bereits vortherapierten viral supprimierten Patienten nicht unterlegen ist. Für die Wahl des HIV Therapieregimes bzw. die Umstellung auf ein anderes Therapieregime sind oftmals wirkstoffspezifische Vor- und Nachteile, das Nebenwirkungsprofil und die Komorbiditäten des Patienten massgebend. Zwei Studien beinhalteten Erwachsene, die mit HIV-1 infiziert waren und zuvor nicht behandelt worden waren, und befassen sich mit der Anzahl, deren Virenlast (die Menge an HIV-1 im Blut) nach 48 Behandlungswochen auf weniger als 50 Kopien pro ml gesunken war. In der ersten Studie wurde BIKTARVY bei 629 Patienten mit einem anderen antiviralen Arzneimittel verglichen, das ABC, DTG und 3TC enthielt. Insgesamt wurde bei 92 % der Patienten, die BIKTARVY nahmen (290 von 314) eine Verringerung der Virenlast erreicht, verglichen mit 93 % (293 von 315) Patienten, die das Vergleichspräparat erhielten. Die zweite Studie verglich BIKTARVY mit DTG plus FTC/TAF bei 645 Patienten: 89 % (286 von 320) Patienten, die BIKTARVY nahmen, erreichten eine Verringerung der Virenlast, verglichen mit 93 % (302 von 325) Patienten, die das Vergleichspräparat erhielten. Eine weitere Studie beinhaltete vorbehandelte Patienten, bei denen die Virenlast bereits unter 50 Kopien/ml lag und befasste sich damit, ob diese 48 Wochen nach Umstellung der Patienten von ihrer vorhergehenden HIV-Behandlung auf BIKTARVY anstieg. In einer Studie betrug der Prozentsatz der Patienten mit einer Virenlast größer als oder gleich 50 Kopien/ml 1 % (3 von 282) der Patienten, die auf BIKTARVY umgestellt wurden, verglichen mit 0,5 % (1 von 281) Patienten, die weiterhin ihre vorhergehende Behandlung erhielten (DTG, ABC, 3TC).

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass BIKTARVY mit einem neuen Vertreter der Wirkstoffklasse der Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) den bereits verfügbaren INSTI-basierten HIV Therapieregimes nicht unterlegen ist.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

BIKTARVY wird in der Dosisstärke BIC 50mg / FTC 200mg / TAF 25mg pro Tablette zu einer Packung à 30 Stück angeboten. Entsprechend Fachinformation wird täglich 1 Tablette BIKTARVY eingenommen, somit reicht eine Packung für die Behandlung von 30 Tagen aus.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

EMA (zugelassen 25. 06. 2018) Assessment Report BIKTARVY (Stand 26.04.2018):

***Biktarvy was shown to be as effective as comparator antiviral medicines. Side effects were similar to those of medicines of the same class.***

*Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the risk-benefit balance of Biktarvy is favourable in the following indication:*

*Biktarvy is indicated for the treatment of adults infected with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) without present or past evidence of viral resistance to the integrase inhibitor class, emtricitabine or tenofovir (see section 5.1).*

BIKTARVY wurde am 07.02.2018 von der FDA zugelassen.

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

Das SMC (indication under review), der Arzneimittelbrief, das IQWiG und das NICE haben keine Beurteilung zu BIKATRVY veröffentlicht. Das NCPE hat kein vollständiges pharmakoökonomisches Assessment gemacht und sieht zum vorgeschlagenen Preis von einer Übernahme der Kosten durch die OKP ab.

HAS Avis 5. September 2018

ASMR, *Compte tenu* :

- ***de la non-infériorité démontrée en particulier par rapport à TRIUMEQ (association fixe de dolutégravir/lamivudine/abacavir) chez les patients naïfs de traitement, en termes de contrôle virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) à la 48<sup>ème</sup> semaine, avec un profil de tolérance et de résistance comparable,***
- ***de l'efficacité démontrée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale indétectable) et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de maintien du contrôle virologique à la 48<sup>ème</sup> semaine,***
- ***de l'absence de données cliniques chez les patients en échec virologique, la Commission considère que BIKTARVY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TRIUMEQ dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) naïfs ou virologiquement contrôlés.***

*Recommandations* :

... ***Compte tenu des données récentes de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1er trimestre de la grossesse, et en l'attente de données complémentaires, les précautions (information et prescription d'une contraception) concernant les femmes en âge de procréer doivent être rappelées ...***

#### **Medizinischer Bedarf**

Bei HIV-positiven Patienten wird unabhängig von der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl immer eine ART empfohlen. Ziel der ART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Die Prognose für HIV-infizierte Patienten hat sich durch die ART erheblich verbessert, und die Infektiosität ist erheblich reduziert. Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie mit einer dauerhaften Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml kann Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Dabei ist die zuverlässige, lebenslange Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, Koinfektionen und Komorbiditäten der Patienten sowie dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren. Durch die Erhöhung der Lebenserwartung von HIV infizierten Patienten in den letzten Jahren und die damit verbundene lebenslange Einnahme der Therapie steigt das Risiko einer

Langzeittoxizität der ART. Die ART-bedingten Komorbiditäten sind insbesondere Osteoporose, Frakturen, Nierenstoffwechselstörungen und chronisches Nierenversagen, Diabetes Mellitus, Herz-Kreislaufkrankungen und hepatische Langzeittoxizitäten. Mit BIKTARVY steht eine mit neuem Wirkstoff, in Guidelines aufgeführte ungeboostete INSTI-basierte Tripeltherapie zur einmal täglichen Anwendung zur Verfügung. Durch die Reduktion der Pillenlast kann von einer besseren Adhärenz ausgegangen werden. BIKTARVY kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Vorteile von BIKATARY gegenüber anderen INSTI-basierten Therapieregimes sind eine hohe Resistenzbarriere, das neutrale Nierenprofil (ab GFR  $\geq 30$ ml/min einsetzbar), das neutrale Knochen- und Herzprofil.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit BIKTARVY steht ein neues INSTI-basiertes HIV Therapieregime als zweckmässiges STR in einer Monatspackung zur Verfügung.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- ohne Auflagen,
- aufgrund des folgenden TQV für BIKTARVY / 30 Filmtabl / 50/200/25mg mit Triumeq, der STR Therapiealternative des 2 NRTI + INSTI des Erstlinientherapie-Regimes:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	MTK [Fr.]
Biktarvy (BIC/FTC/TAF)	30 Filmtabl 50/200/25mg	1'243.01	1 Filmtabl/Tag	1'243.01
Triumeq (ABC/3TC/DTG)	30 Filmtabl 50/600/300mg	1'121.37	1 Filmtabl/Tag	1'121.37
TQV-Niveau				1'121.37
TQV-Preis (FAP)				1'121.37

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin am 10. April 2019 eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK eingereicht.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt:

Fr. 1.15 /Euro; Fr. 1.31 /GBP; Fr. 0.1549 /DKK; Fr. 0.1126 /SEK

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

	APV (FAP)
30 Filmtabl 50/200/25 mg	Fr. 1'063.79

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 Filmtabl 50/200/25 mg	Fr. 1'092.58	Fr. 1'259.80