



(20813) SYMTUZA, Janssen-Cilag AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2019

1 Zulassung Swissmedic

SYMTUZA wurde von Swissmedic per 29. Mai 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„SYMTUZA ist indiziert für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), oder als Ersatz für eine aktuelle antiretrovirale Therapie (ART) bei Patienten:

- die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA <50 Kopien/ml),
- die kein virologisches Therapieversagen unter einer Therapie auf Darunavirbasis (DRV) in der Vorgeschichte hatten.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Abkürzungen/Begriffe:

ART: antiretrovirale Therapie, **COBI:** Cobicistat, **DRV:** Darunavir, **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, **PI/c:** Proteaseinhibitor; pharmakologisch boosted mit Cobicistat, **PI/r:** Proteaseinhibitor; pharmakologisch boosted mit Ritonavir, **TAF:** Tenofoviralfenamid, **TDF:** Tenofoviridisoproxilfumarat

Studie 1

Orkin C et al. Lancet HIV. 2018 Jan;5(1): e23-e34. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial.

Eine randomisierte (2:1), aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische Phase III Studie. Es wurden HIV infizierte, virologisch supprimierte Patienten ≥ 18 Jahre, die keine bekannte Darunavir Resistenz-assoziierte Mutationen und kein virologisches Versagen unter Darunavir-basierter Therapie in der Vorgeschichte, seit mind. 6 Monaten gut eingestellt unter einer Therapie mit boostedem Proteaseinhibitor in Kombination mit FTC und TDF, mind. 1x Viruslast <50 HIV-1 RNA Kopien/ml innerhalb der 2 Monate vor dem Screening maximal einmalige Viruslast von $50 \leq$ und ≤ 200 HIV-1 RNA Kopien/ml in den letzten 12 Monaten vor dem Screening und eine Nierenfunktion GFR von mindestens 50 ml/min aufwiesen, eingeschlossen. Patienten mit Hepatitis B oder C Infektion, aktiven klinisch relevanten Erkrankungen und Schwangere oder stillende Frauen wurden von der Studie ausgeschlossen. In der aktiven Phase von 48 Wochen wurden 763 Patienten in der SYMTUZA Gruppe und 378 Patienten in der Kontrollgruppe behandelt. Die Patienten wurden mit SYMTUZA (DRV 800mg/COBI 150mg/FTC 200mg/TAF 10mg) vs. Fortführung der bisherigen Therapie (boosteter Proteasehemmer + FTC/TDF) therapiert.

Bundesamt für Gesundheit BAG

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

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



Als primären Endpunkt der Studie wurde der Anteil Patienten mit einem virologischen Rebound (≥ 50 HIV-1 RNA Kopien/ml) kumulativ bis Woche 48 definiert. Der Anteil Patienten mit virologischem Rebound zu Woche 48 war in beiden Gruppen tief und vergleichbar. In der SYMTUZA Gruppe hatten 19 Patienten (2.5%) vs. 8 Patienten in der Kontrollgruppe (2.1%) einen virologischen Rebound zu Woche 48. Der Unterschied der beiden Gruppen war 0.4% (95%-KI, non-inferiority $p < 0.0001$), somit wurde eine signifikante Nicht-Unterlegenheit der SYMTUZA Gruppe vs. Kontrollgruppe gezeigt.

Für die meisten Patienten mit einem virologischen Rebound war dieser nur vorübergehend und sie hatten bis zu Woche 48 wieder eine Viruslast von ≤ 50 HIV-1 RNA Kopien/ml. 12 von 19 Patienten (63%) in der SYMTUZA Gruppe vs. 4 von 8 Patienten (50%) in der Kontrollgruppe haben bei Woche 48 wieder eine Viruslast von ≤ 50 HIV-1 RNA Kopien/ml erreicht.

Als sekundäre Endpunkte wurden der Anteil Patienten mit Viruslast < 20 , < 50 und < 200 HIV-1 RNA Kopien/ml in Woche 48 (FDA-Snapshot-Analyse), die Zeit bis zum virologischen Rebound, die Veränderung der Baseline CD4⁺ Zellzahl und die Erhebung von Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit von SYMTUZA definiert. Nachfolgende Tabelle präsentiert die Ergebnisse der sekundären Endpunkte:

	SYMTUZA N=763	bPI/FTC/TDF N=378
Virologisches Ansprechen		
<50 HIV-1 RNA Kopien/ml	94.9%	93.7%
<20 HIV-1 RNA Kopien/ml	89.8%	88.4%
<200 HIV-1 RNA Kopien/ml	95.0%	94.2%
Erhöhung der CD4⁺-Zellzahl im Vergleich zu Baseline / mm³ (95%-KI)	18.7 (4.5-32.9)	4.9 (-12.9-22.7)
Unterschied / mm ³ (95%-KI)	13.8 (-4.9 - 32.5), $p=0.15$	
Sicherheit und Verträglichkeit		
Auftreten einer UAW	625 (82%)	311 (82%)
Behandlungsbedingte UAW	138 (18%)	28 (7%)
UAW Grad 3 oder 4	52 (7%)	31 (8%)
Schwerwiegende UAW	35 (5%)	18 (5%)
Tod	0	0
Abbruch aufgrund UAW	11 (1%)	5 (1%)

Die Gesamtrate der Nebenwirkungen war in den beiden Gruppen nach 48 Wochen vergleichbar. Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren in der SYMTUZA Gruppe vs. Kontrollgruppe erhöht, dies ist durch das offene Studiendesign und durch den Vergleich eines Therapiewechsels mit der Fortführung der bisherigen Therapie im Kontrollarm zu erklären. Die meisten Nebenwirkungen waren leichten Grades, nur wenige Patienten erlitten eine Nebenwirkung von Grad 3 oder 4. Kein Patient verstarb aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, lediglich ein schwerwiegendes Ereignis (Pankreatitis) wurde in Zusammenhang mit SYMTUZA gebracht. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war in den beiden Gruppen vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis [81 (11%) in der SYMTUZA Gruppe vs. 39 (10%) in der Kontrollgruppe], Infektionen der oberen Atemwege [81 (11%) in der SYMTUZA Gruppe vs. 39 (10%) in der Kontrollgruppe] und Durchfall [60 (8%) in der SYMTUZA Gruppe vs. 16 (4%) in der Kontrollgruppe].

Bis zu Woche 48 konnte zwischen der SYMTUZA und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum virologischen Rebound festgestellt werden ($p=0.824$).

Als weitere Endpunkte zeigte SYMTUZA signifikante Vorteile bezüglich renaler Sicherheit und Knochendichte vs. Kontrolltherapie.

Studie 2

Mills A et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Aug 1;69(4):439-45. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study.

Eine randomisierte (2:1), aktivkontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase II Studie von SYMTUZA (TAF Gruppe) vs. DRV, COBI, FTC/TDF (TDF Gruppe).

Der primäre Endpunkt der Studie wurde als Anteil Patienten mit einer Viruslast von < 50 HIV-1 RNA Kopien/ml in Woche 24 (FDA-Snapshot-Analyse) definiert. In Woche 24 erreichten 74,8% der TAF

Gruppe vs. 74.0% der TDF Gruppe eine virologische Suppression von <50 HIV-1 RNA Kopien/ml, der Behandlungsunterschied (TAF-TDF) war 3.3% (95%-KI, -11.4 bis 18.1).

Sekundäre Endpunkte der Studie waren der Anteil Patienten mit einer Viruslast von <50 HIV-1 RNA Kopien/ml in Woche 48 (FDA-Snapshot-Analyse), die Veränderung der CD4⁺ Zellzahl zu Baseline, Erhebungen zur Pharmakokinetik und die Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von SYMTUZA. In Woche 48 erreichten 76,7% der TAF Gruppe vs. 84.0% der TDF Gruppe eine virologische Suppression von <50 HIV-1 RNA Kopien/ml, der Behandlungsunterschied (TAF-TDF) war -6.2% (95%-KI, -19.9 bis 7.4). Die mittlere Veränderung der CD4⁺ Zellzahl in Woche 24 betrug 186 Zellen/μl (95%-KI 157-215) in der TAF Gruppe vs. 139 Zellen/μl (95%-KI 85-193) in der TDF Gruppe (p=0.11). Die mittlere Veränderung der CD4⁺ Zellzahl in Woche 48 betrug 231 Zellen/μl (95%-KI 201-262) in der TAF Gruppe vs. 212 Zellen/μl (95%-KI 167-257) in der TDF Gruppe (p=0.50). Die Plasmakonzentrationen von DRV, COBI, und FTC waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Konzentration des aktiven Metaboliten TFV-DP in peripheren mononuklearen Zellen war in Patienten, die mit TAF (SYMTUZA) behandelt wurden, deutlich höher. Bei der Abnahme der Knochendichte wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet. Dieser betrug -0.84% in der TAF (SYMTUZA) vs. -3.82% in der TDF Gruppe (p<0.001) an der Hüfte gemessen und -1.57% in der TAF (SYMTUZA) vs. -3.62% in der TDF Gruppe (p=0.003) an der Lendenwirbelsäule gemessen in Woche 48.

Sicherheit / Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von SYMTUZA entsprach in sämtlichen Studien dem bereits bekannten Profil der enthaltenen Einzelkomponenten. Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Diarrhoe, Infektionen der oberen Atemwege, Übelkeit und Rash. Bezüglich renaler Sicherheit und Knochendichte zeigte die in SYMTUZA enthaltene Wirkstoffkombination mit TAF (Prodrug) gegenüber einer Kombination mit TDF Vorteile. SYMTUZA darf nicht von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eingenommen 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
2 NRTIs + INSTI	
ABC/3TC/DTG ^(i, ii, x)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ or TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DTG ^(x)	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 ^(xi)	TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 tablet qd
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ or TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + RAL ^(iv)	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
2 NRTIs + NNRTI	
TAF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾ or TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tablet qd
2 NRTIs + PI/r or PI/c	
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ or TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DRV/c ^(iv) or + DRV/r ^(v)	TAF/FTC 10/200 mg, 1 tablet qd or TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd or TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg, 1 tablet qd

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die Fixdosis von SYMTUZA ist ein in den EACS empfohlenes Therapieregimes für ART-naive HIV-positive erwachsene Patienten. Die Wahl des HIV Therapieregimes ist von diversen Faktoren des Patienten abhängig und wird häufig auch durch Komorbiditäten und das spezifische Nebenwirkungsprofil der aufgeführten Substanzen bestimmt. Mit SYMTUZA steht das erste Proteaseinhibitor-basierte Kombinationsregime in einer Ein-Tabletten-Fixkombination zur Verfügung, womit die Einnahme für die Patienten erleichtert und Einnahmefehler möglicherweise vermindert werden können.

Die in SYMTUZA enthaltenen Proteaseinhibitor-basierte ART mit TAF scheint bezüglich renaler Verträglichkeit und Veränderung der Knochenmineraldichte in der Hüfte und der Wirbelsäule einer Therapie mit TDF überlegen zu sein.

Die einzelnen Komponenten der Fixdosis von SYMTUZA sind bereits bekannte, in der Schweiz als Einzel- oder Kombinationspräparate zur antiretroviralen Therapie zugelassene und in europäischen Guidelines empfohlene Substanzen. Die Studien wurden durchgeführt, um nachzuweisen, dass SYMTUZA zu ähnlichen Spiegeln der Wirkstoffe im Blut wie bei separater Verabreichung der Wirkstoffe führt.

In allen drei aufgeführten Studien konnte eine vergleichbare Wirksamkeit von SYMTUZA gegenüber einer Therapie mit den bereits zugelassenen Einzelsubstanzen gezeigt werden. Die Bioäquivalenz der FDC zu den einzelnen Komponenten konnte nachgewiesen werden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der Phase III Studie EMERALD konnte gezeigt werden, dass SYMTUZA anderen Therapieregimes mit geboosteten Proteaseinhibitoren nicht unterlegen ist. In der Phase III Studie AMBER konnte die Nichtunterlegenheit von SYMTUZA im Vergleich zu DRV/COBI und FTC/TDF bei therapie-naiven HIV-1 Patienten gezeigt werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

SYMTUZA wird in der Dosisstärke DRV 800mg /COBI 150mg / FTC 200mg / TAF 10mg pro Tablette zu einer Packung à 30 Stück angeboten. Entsprechend Fachinformation wird täglich 1 Tablette SYMTUZA eingenommen, somit reicht eine Packung für die Behandlung von 30 Tagen aus.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA Assessment Report SYMTUZA (Stand 20.07.2017):

The active substances in Symtuza have already been shown to be effective when used individually, and combining them in a single tablet simplifies treatment. Symtuza has also been shown to be as effective as a similar combination medicine containing tenofovir disoproxil in place of tenofovir alafenamide. Because tenofovir alafenamide is effective at a lower dose than tenofovir disoproxil, Symtuza offers the possibility of reduced side effects.

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

Symtuza is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 40 kg).

Genotypic testing should guide the use of Symtuza.

Beurteilung ausländischer Institute

HAS (AVIS 11.07.2018):

En conclusion, l'intérêt de l'utilisation de SYMTUZA, en une prise par jour, par rapport aux médicaments actuellement recommandés en première ligne, en particulier en alternative au darunavir/ritonavir + 2 INTI, n'est pas établi. Cette spécialité n'a pas démontré apporter un bénéfice en termes d'efficacité, de tolérance ou d'observance par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents et expose à un risque important d'interaction médicamenteuse en raison de la présence de cobicistat comme potentialisateur du darunavir, alors que l'association darunavir/ritonavir + 2 INTI a bien démontré son efficacité et sa bonne tolérance. En conséquence SYMTUZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Medizinischer Bedarf

Bei HIV-positiven Patienten wird unabhängig von der CD4⁺-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 SYMTUZA steht eine in Guidelines empfohlene Proteaseinhibitor-basierte Tripeltherapie zur einmal täglichen Anwendung zur Verfügung. Durch die Reduktion der Pillenlast (1 Tablette statt 3-4 Tabletten täglich wie bisher) kann von einer besseren Adhärenz ausgegangen werden.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit SYMTUZA steht eine in Guidelines empfohlene Proteaseinhibitor-basierte Tripeltherapie 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 SYMTUZA/30 Filmtabl 800/150/200/10mg:

Mit den in der Fixdosis-Kombination SYMTUZA enthaltenen Wirkstoffen DRV, COBI, FTC, TAF, wobei die Fixkombination Prezista, Tybost, Viread und Emtriva im TQV nicht berücksichtigt wird, da es sich bei Viread um eine andere Salzform des Wirkstoffes Tenofovir als bei SYMTUZA handelt und dessen Patente bereits abgelaufen sind.

Von Prezista ist das Patent abgelaufen und Generika sind verfügbar:

Original	Generikum	FAP [Fr.]	Verwendeter FAP im TQV
Prezista 60 Stk		889.92	
	Darunavir Sandoz	355.97	
	Darunavir Mylan	320.37	
	Darunavir Mepha	355.97	Fr. 344.10

Unter Einbezug des berechneten Durchschnittspreises der gelisteten Generika berechnet das BAG folgende TQV-Niveaus:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	Dosierung	MTK [Fr.]
Prezista (DRV)	60	344.10	1 Tabl/Tag	172.0517
Tybost (COBI)	30	43.19	1 Tabl/Tag	43.1900
Descovy (FTC/TAF)	30	612.8	1 Tabl/Tag	612.8000
TQV-Preis (FAP)				828.0417

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	Dosierung	MTK [Fr.]
Prezista (DRV)	60	344.10	1 Tabl/Tag	172.0517
Tybost (COBI)	30	43.19	1 Tabl/Tag	43.1900
Truvada (FTC/TDF)	30	769.07	1 Tabl/Tag	769.0700
TQV-Preis (FAP)				984.3117

Das vom BAG als wirtschaftlich erachtete TQV-Niveau (Mittelwert der aufgeführten TQV-Niveaus) beträgt somit Fr. 906.18.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 03. Juni 2019 mit Preisen aus B, D, DK, FI, NL, S, UK.

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 800/150/200/10 mg	Fr. 979.14

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

	FAP	PP
30 Filmtabl 800/150/200/10 mg	Fr. 942.66	Fr. 1'095.35