



(20488) GENVOYA, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2016

1 Zulassung Swissmedic

GENVOYA wurde von Swissmedic per 1. September 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

GENVOYA ist indiziert für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1) bei therapienaiven Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, 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 gefunden wurden, die bekanntermassen mit Resistenzen gegen die einzelnen Wirkstoffe von GENVOYA assoziiert sind.*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111

Sax P et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015; 385(9987):2606-15

In den beiden randomisierten, doppelblinden, doppel-dummy, multizentrischen, aktiv-kontrollierten Phase 3 Interventionsstudien wurde 1 mal täglich 1 Tablette GENVOYA gegen 1 mal täglich 1 Tablette STRIBILD über 144 Wochen bei insgesamt 1744 antiretroviral-naïven Patienten mit HIV-1-RNA Konzentration ≥ 1000 Kopien/ml verglichen. Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer HIV-1 RNA Konzentration < 50 Kopien/ml betrug nach 48 Wochen 92% der Patienten unter GENVOYA und 90% der Patienten unter STRIBILD (adjustierte Differenz 2.0%, 95% KI -0.7 bis 4.7). Die nicht-unterlegene Wirksamkeit konnte auch nach 96 Wochen bestätigt werden.

Die Zunahme der CD4-Zell-Zahl ab Baseline bis Woche 48 fiel unter GENVOYA im Vergleich zu STRIBILD höher aus (+230 vs. +211 Zellen/ μ l, $p=0.024$). Unter GENVOYA wurde zudem eine geringere Abnahme der Knochenmineraldichte der Hüfte (-0.66% resp. -2.95%, $p<0.0001$) und Wirbelsäule (-1.3% resp. -2.86%, $p<0.0001$) in Woche 48 relativ zu Therapiebeginn beobachtet. Zeitgleich hatten die Patienten unter GENVOYA einen signifikant niedrigeren Anstieg des Serumkreatin Levels (0.08 vs. 0.12 mg/dl; $p<0.0001$) sowie signifikant weniger Proteinurie (Urin/Protein, Urin/Albumin, Urin/Retinol-Bindungsprotein und Urin/ β -2-Mikroglobulin zu Urin/Kreatin Verhältnis, alle Parameter $p<0.0001$). In 7 (0.8%) der Patienten unter GENVOYA wurde ein virologisches Versagen mit Resistenzbildung festgestellt, während dies bei 5 (0.6%) der Patienten unter STRIBILD der Fall war. Es wurden keine neuartigen Resistenzen in Patienten unter GENVOYA berichtet.

GS-US-292-0109

Mills A et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet. Published online November 2, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00348-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00348-5)

In der randomisierten, offenen, multizentrischen, aktiv-kontrollierten Phase 3 Interventionsstudie wurden die Effekte eines Wechsel von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)-basierten Behandlungsregimen (STRIBILD, ATRIPLA oder TRUVADA mit geboostetem Atazanavir) auf 1 mal täglich 1 Tablette GENVOYA bei 1436 virologisch supprimierten Patienten über mindestens 48 Wochen untersucht. Infolge der 2:1 Randomisierung behielten 477 Patienten ihr TDF-basiertes Behandlungsregime bei.

Nach 48 Wochen erreichten mehr Patienten unter GENVOYA eine HIV-1 RNA Konzentration <50 Kopien/ml als im Vergleichsarm (97% vs. 93%; Differenz 4.1%, 95% KI 1.6 - 6.7%). Die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule war unter GENVOYA signifikant verbessert (+1.6% resp. -0.4%, $p < 0.0001$), ebenso die der Hüfte (+1.5% resp. -0.3%, $p < 0.0001$). Weiter wurde ein signifikant geringerer Anstieg des medianen Serumkreatin-Spiegels und eine Verbesserung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unter GENVOYA festgestellt, zumindest wenn die Daten der Patienten, die von einem unboosteten Regime (TRUVADA und Efavirenz) gewechselt hatten, ausgeschlossen wurden. Die mittleren Veränderungen der CD4-Zahlen fielen unter GENVOYA und den Vergleichsregimen ähnlich aus.

Es handelt sich auch bei der Studie an vorbehandelten Patienten um eine Nicht-Unterlegenheits-Studie. HIV-Patienten, welche von einem der TDF-Regime zum TAF-Regime wechselten, konnten in Woche 48 die virologische Suppression mit einer statistisch signifikant höheren Rate aufrechterhalten. Berücksichtigt man nur die Ansprechraten der Patienten welche vorher mit STRIBILD behandelt wurden, so resultiert für Patienten die auf GENVOYA gewechselt wurden, ein Ansprechen in der Höhe von 98%, verglichen mit 97% bei Patienten welche weiterhin mit STRIBILD behandelt wurden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Übelkeit (17%), Diarrhoe (15%) und Kopfschmerzen (14%) (gepoolte Daten von nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten aus den klinischen Phase 3-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111).

In beiden Behandlungsgruppen wurden in Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn im Nüchternzustand Erhöhungen der Lipidparameter Gesamtcholesterin, direkt gemessenes, an Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) oder hoher Dichte (HDL) gebundenes Cholesterin sowie der Triglyzeride beobachtet. Der mediane Anstieg dieser Parameter in Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn war in der GENVOYA-Gruppe grösser als unter STRIBILD ($p < 0.001$). Lipidsenker als Co-Medikation kamen jedoch nicht signifikant häufiger zum Einsatz.

In der Studie GS-US-292-0109 bei vorbehandelten Patienten traten unter GENVOYA höhere Raten an behandlungsbedingten Nebenwirkungen auf (21% vs. 16%), das Profil der unerwünschten Wirkungen blieb gleich. Im gesamten Studienprogramm konnte ein verbessertes Sicherheitsprofil von GENVOYA bezüglich Knochenmineraldichte und Nierentoxizität im Vergleich zu den bisherigen TDF-basierten Behandlungsregimes aufgezeigt werden. Diese Resultate werden durch Zweijahresdaten von GENVOYA bei nicht-vorbehandelten Patienten untermauert. GENVOYA kann ab einer geschätzten Kreatinin-clearance von 30 ml/min eingesetzt werden.

Laut eines von der Zulassungsinhaberin eingereichten Expertengutachtens lassen die Resultate der Messungen der Nierenfunktion und der Knochendichte als Surrogatparameter vermuten, dass TAF das Problem der Nieren- und Knochentoxizität im Gegensatz zu TDF nicht anhaftet.

Gemäss Beurteilung des BAG wurde das vorteilhafte Sicherheitsprofil bezüglich Nieren- und Knochentoxizität lediglich anhand von Surrogatparametern belegt. Die klinische Relevanz der in den Studien gezeigten Verbesserungen bei den Nieren- und Knochen-Parametern ist nicht eindeutig abschätzbar, insbesondere auch die klinische Relevanz im Rahmen einer Langzeit-Therapie. Es ist unklar, wie viele Events durch den Wechsel von TDF auf TAF tatsächlich verhindert werden können.

Die Sicherheit von GENVOYA bei 50 nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren wurde über 24 Wochen in einer offenen klinischen Studie (GS-US-292-0106) untersucht. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit dem von Erwachsenen.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 Tablette GENVOYA täglich.

Die Packungsgrösse zu 30 Filmtabletten ermöglicht analog zu STRIBILD die Gabe von 1 Tablette pro Tag über den Zeitraum eines Monats.

Medizinischer Bedarf

Die bestehenden Backbones einer antiretroviralen Therapie können hinsichtlich einer langfristigen, erfolgreichen HIV-Dauertherapie sicherheitsrelevante Nachteile aufweisen, was häufig zu Umstellungen führen kann. TDF-basierte Regime können insbesondere bei einer Langzeitanwendung einen nachteiligen Effekt auf die Knochendichte und die Nierenfunktion haben.

Langzeit-Daten für mit TAF-basierten Regimen behandelte Patienten mit vorexistierenden renalen Erkrankungen liegen nur limitiert vor. Gemäss aktuellen IAS-Guidelines sollten daher sowohl TDF- wie auch TAF-Regime bei Verschlechterung der renalen Funktion gestoppt werden. Obwohl die klinische Relevanz allfälliger Sicherheitsvorteile von TAF-basierten Regimen versus TDF-basierten Regimen nicht eindeutig beurteilbar ist, bietet GENVOYA eine zusätzliche Behandlungsalternative für Patienten, für welche bisherige Backbones nicht in Frage kommen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Ohne Limitierung
- Aufgrund des Preisvergleiches mit STRIBILD (Fr. 1241.43 für 30 Filmtabletten) auf der Grundlage der Monatskosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz
- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
30 Filmtabletten	Fr. 1161.48	Fr. 1335.35