

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibalizumab (Multiresistente HIV-Infektion)

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibalizumab (Trogarzo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ibalizumab ist der 1. September 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische

Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ibalizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ibalizumab (Trogarzo) gemäß Fachinformation

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen:

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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir², Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin², Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin², Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir, Bictegravir

Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen keine Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet HIV-Infektion:

- Dolutegravir/Lamivudin vom 6. Februar 2020
- Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil vom 4. Juli 2019
- Doravirin vom 4. Juli 2019
- Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 20.12.2018
- Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018
- Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018, 3. Mai 2018 und 5. Juli 2018
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017
- Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016 und 5. Juli 2018
- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015
- Cobicistat vom 18. September 2014 und 1. Oktober 2020
- Dolutegravir vom 7. August 2014 und 21. September 2017
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013 und 3. Mai 2018
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012 und 19. Juni 2014
- Rilpivirin vom 5. Juli 2012 und 16. Juni 2016

² In Deutschland derzeit nicht in Verkehr

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet mit Ausnahme der derzeit nicht im deutschen Markt erhältlichen Wirkstoffe: Indinavir, Didanosin und Stavudin zur Verfügung. Zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion liegen weder explizit zugelassene Wirkstoffe noch Beschlüsse über eine frühe Nutzenbewertung vor.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion ergab die aggregierte Evidenz, dass nach Therapieversagen der Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Bei Patienten, bei denen keine supprimierende antiretrovirale Therapie (ART) aus zwei bis drei voll aktiven Substanzen mehr zusammengestellt werden kann, kommt in der Versorgungspraxis häufig eine Kombination mehrerer Substanzen mit Restaktivität zum Einsatz. Auch eine Dosisanpassung bereits eingesetzter Wirkstoffe kann notwendig bzw. sinnvoll sein. Laut Leitlinien sollte jedoch kein einzelner verbleibender aktiver Wirkstoff zu einer versagenden ART hinzugegeben werden, da dies zur Resistenzbildung aller im Therapieregime verwendeten Wirkstoffe führen kann. Auch wenn es nicht möglich ist ein vollständig supprimierende ART zusammenzustellen, sollte es das Ziel der patientenindividuellen antiretroviralen Therapie sein, die CD4 Zellzahl aufrecht zu erhalten und eine klinische Progression zu verhindern.

Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden verfügbaren Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibalizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Daten für den zulassungskonformen Einsatz von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Zudem ist der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellte indirekte historische Vergleich für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, so dass insgesamt keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorliegen.

Für den historischen Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer einzelne Arme verschiedener Studien heran und legt Auswertungen zu dem Morbiditätsendpunkt

virologisches Ansprechen zu Woche 48 und Nebenwirkungen vor. Für Ibalizumab wurden die Ergebnisse aus zwei nicht-vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311 zusammengefasst und für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Daten aus dem Placeboarm der randomisierten kontrollierten Studie TNX-355.03 verwendet.

Bei der Studie TMB-301 handelt es sich um eine einarmige Phase III Studie zu Ibalizumab in Kombination mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie über 25 Wochen. Eingeschlossen wurden 40 Patienten mit einer multiresistenten HIV Infektion definiert als Viruslast > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber jeweils mindestens einem Medikament aus 3 Wirkstoffklassen (Drei-Klassen-Resistenz). Zudem sollte eine vollständige Virussensibilität gegenüber mindestens einem antiretroviralen Wirkstoff außer Ibalizumab vorliegen.

TMB-311 ist eine zweiarmige Parallelgruppenstudie zu Ibalizumab, die über 110 Wochen mit Patienten mit multiresistenter HIV - entsprechend der Definition in Studie TMB-301 - durchgeführt wurde. Für den indirekten Vergleich legt der pharmazeutische Unternehmer Daten von Patienten vor, die bei Studieneinschluss Ibalizumab bereits in der Studie TMB-301 erhalten haben (Teil der Kohorte 1) oder zuvor noch nicht mit Ibalizumab behandelt wurden (Kohorte 2).

In beiden Studien erhielten die Patienten Ibalizumab entsprechend den Angaben der Fachinformation zusammen mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie (OBT). Kritisch wird hierbei gesehen, dass im Rahmen der OBT auch nicht-zugelassene Arzneimittel eingesetzt wurden. Ein hoher Anteil an Patienten erhielt ein noch in der klinischen Prüfung befindliches Arzneimittel wie Fostemsavir, so dass nicht nachvollziehbar ist, ob Studienergebnisse auf die Wirkung von Ibalizumab zurückzuführen sind oder auf die eingesetzten bisher nicht zugelassenen Wirkstoffe.

In der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie TNX-355.03 wurden Ibalizumab und Placebo verglichen, die beide zusätzlich zur patientenindividuellen OBT eingesetzt wurden. In diese Studie wurden Patienten mit Therapieversagen unter einer stabilen aktiven ART eingeschlossen. Zudem musste eine vollständige Virussensibilität gegenüber mindestens einem antiretroviralen Wirkstoff außer Ibalizumab vorliegen. Die verblindete Behandlungsdauer betrug 16 bis 48 Wochen bzw. bis Therapieversagen. Bei nachgewiesenem Therapieversagen konnten Patienten aus allen Studienarmen auf die unverblindete Behandlung mit einer neuen OBT und Ibalizumab wechseln.

Da Ibalizumab in beiden Studienarmen nicht zulassungskonform eingesetzt wurde, ist diese direkt vergleichende Studie nicht für die Nutzenbewertung von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Placeboarm für den indirekten Vergleich heran.

Die Ergebnisse der Studie sind jedoch nicht sinnvoll interpretierbar und somit nicht als Grundlage für einen indirekten Vergleich geeignet, da mehr als zwei Drittel der für den indirekten Vergleich relevanten Teilpopulation vom Placeboarm auf eine Behandlung von Ibalizumab wechselten.

Vor allem waren aber zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie viele der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht verfügbar. Ein Vergleich von Ibalizumab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich.

Da die Studien TMB-301 und -311 zu einem deutlich späteren Zeitraum durchgeführt wurden, ist zudem unklar, ob die Patientenpopulationen im Interventions- und Vergleichsarm für den indirekten Vergleich ausreichend vergleichbar sind, da von Unterschieden bei z.B. Krankheitsdauer und Vortherapien auszugehen ist.

Unklar bleibt auch, ob die für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Patienten die vorliegende Indikation abbilden. Der pharmazeutische Unternehmer selektiert für den vorgelegten Vergleich aus verschiedenen Studienarmen Patienten, die neben Ibalizumab eine Virusempfindlichkeit für maximal zwei antiretrovirale Wirkstoffe aufweisen. Anhand der

vorliegenden Daten kann nicht bewertet werden, ob mithilfe dieser Wirkstoffe für die Patienten tatsächlich kein supprimierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht.

In der Gesamtschau wird der vorgelegte indirekte historische Vergleich als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Maßgeblich für die Entscheidung ist vor allem, dass im Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und im Interventionsarm im Rahmen der OBT noch nicht zugelassene Wirkstoffe eingesetzt wurden, die die Studienergebnisse verzerren können. Darüber hinaus ist unklar, ob die Studienpopulation die Indikation abbildet.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Ibalizumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Trogarzo“ mit dem Wirkstoff „Ibalizumab“. Ibalizumab ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA 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 bestimmt

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Ibalizumab in zulassungskonformer Dosierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich aus einzelnen Armen verschiedener Studien vor. Für Ibalizumab wurden die Ergebnisse aus zwei nicht-vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311 zusammengefasst und für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Daten aus dem Placeboarm der randomisierten kontrollierten Studie TNX-355.03 verwendet.

Vor allem da im Vergleichsarm die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde und im Interventionsarm im Rahmen der optimierten Basistherapie auch noch nicht zugelassene Wirkstoffe eingesetzt wurden, die die Studienergebnisse verzerren können, wird der vorgelegte indirekte historische Vergleich nicht berücksichtigt. Überdies kann anhand der vorgelegten Daten nicht bewertet werden, ob es tatsächlich nicht möglich war für die eingeschlossenen Patienten ein supprimierendes antivirales Regime zusammenzustellen, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht. Es bleibt somit unklar, ob die Studienpopulation die Indikation abbildet.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer geht für das Jahr 2020 von 75.721 Patienten mit einer diagnostizierten HIV-Infektion aus, die eine antiretrovirale Therapie erhalten. Für die Berechnungen zieht er die Angaben des Robert Koch Instituts (RKI) für Ende 2018³ heran.

Der EuroSIDA-Studie⁴ entnimmt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteilswert von 6,5 % für Patienten mit einer Drei-Klassen-Resistenz (Patienten, für die nur noch für 2 von 5 antiretroviralen Substanzklassen eine Aktivität prognostiziert wird). Somit ergeben sich 4922 Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion. Diese Patientenzahl wird weiter eingegrenzt auf Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen, die neue Behandlungsoptionen benötigen. Dafür bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf Daten⁵ von Patienten mit perinatal bzw. heterosexuell erworbener HIV-Infektion, die eine ART beginnen und kumulativ über einen Zeitraum von 5 Jahren ein virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen aus mindestens 3 Substanzklassen entwickeln (ca. 4,5% bzw. 10%). Diesen Anteil überträgt er auf die Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion (221 bis 492 Patienten). Weiterhin schätzt der pharmazeutische Unternehmer auf Basis italienischer Registerdaten⁶, dass bei 26% eine Virussuppression mit einer Viruslast von < 50 RNA-Kopien/ml nicht erreicht werden kann.

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 %⁷ ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von 51 bis 113 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Diese wird insbesondere durch den Schritt begründet, indem der Anteil von Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen, die neue Behandlungsoptionen benötigen, auf Patienten übertragen wird, die bereits ein Drei-Klassen-Versagen aufweisen, was tendenziell zu einer Unterschätzung führt. Weitere Unsicherheiten ergeben sich unter anderem durch die Übertragung der italienischen Register-Daten auf den deutschen Versorgungskontext und die methodischen Schwächen bei der Herleitung der Daten zu Patienten mit bereits diagnostizierter HIV-Infektion.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trogarzo (Wirkstoff: Ibalizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf

³ Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Bulletin Nr. 46. 2019. URL:

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?_blob=publicationFile.

⁴ EuroSida-Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections. Prevalence and characteristics of HIV-1 positive heavily treatment experienced (HTE) individuals in the EuroSIDA cohort. 2019.

⁵ Judd A, et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. HIV Med 2017; 18(3): 171-180.

⁶ Prestigio Register. Study report of the PRESTIGIO Registry: demographic, clinical, laboratory and virological. 2019.

⁷ GKV-Spitzenverband – Quelle: amtliche Statistik KM 1 zum 1. Dezember 2018, Statistisches Bundesamt (Stand September 2019)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ibalizumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-Infektion erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Basistherapie zu Ibalizumab wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin).

Gemäß der deutschen Leitlinie⁸ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden. Enfuvirtid findet zwar in dieser Leitlinie keine konkrete Erwähnung, stellt aber im vorliegenden Anwendungsgebiet eine mögliche Behandlungsoption dar und wird daher für die Therapiekostenberechnung berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ibalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin				

⁸ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 8 vom 10.04.2019 und Version 9 vom 01.09.2020

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Enfuvirtid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin				
Enfuvirtid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibalizumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					
Enfuvirtid	90 mg	180 mg	2 x 90 mg	365	730 x 90 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					
Enfuvirtid	90 mg	180 mg	2 x 90 mg	365	730 x 90 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ibalizumab 200 mg	2 IFK à 1,33 ml	2508,78 €	1,77 €	140,00 €	2367,01 €
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,99 €	1,77 €	12,74 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					
Enfuvirtid 90 mg	60 PLI	2.349,76 €	1,77 €	198,36 €	2.149,63 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abacavir 300 mg	180 FTA	1.107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,99 €	1,77 €	12,74 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Enfuvirtid + Abacavir + Emtricitabin					
Enfuvirtid 90 mg	60 PLI	2.349,76 €	1,77 €	198,36 €	2.149,63 €
Abacavir 300 mg	180 FTA	1.107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. August 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ibalizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ibalizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Am 25. Januar 2021 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 25. Januar 2021 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 26. November 2020. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Januar 2021; 02. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken