

Tragende Gründe

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

Vom 16. September 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs- therapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fostemsavir (Rukobia) 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 Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekostenermittlung	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 Fostemsavir ist der 1. April 2021. 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 24. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 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 Fostemsavir 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 Fostemsavir 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 Fostemsavir (Rukobia) gemäß Fachinformation

Rukobia ist in Kombination mit anderen anti-retroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostemsavir 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 6.0 vom 05.11.2020. 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), Ibalizumab (Post-Attachment-Inhibitor)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss vor:
- Ibalizumab vom 18. Februar 2021
- 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 ist der Wirkstoff Ibalizumab explizit zugelassen. In der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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

² In Deutschland derzeit nicht in Verkehr

verwendeten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit den Betroffenen abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Bei Personen, 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 hinzugeben 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 zugelassenen und verfügbaren Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

Mit Ibalizumab steht seit kurzer Zeit eine für das vorliegende Anwendungsgebiet explizit zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Ibalizumab kann jedoch eine Option im Rahmen der patientenindividuellen Therapie darstellen.

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 Fostemsavir wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht, liegen keine direkt vergleichenden Daten von Fostemsavir gegenüber einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie als zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie BRIGHTE sowie die ergänzend eingereichten matching adjustierten indirekten Vergleiche (*matching adjusted indirect comparison*, MAIC) sind, wie im Folgenden erläutert, nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir geeignet.

BRIGHTE Studie

Bei der Studie BRIGHTE handelt es sich um eine noch laufende, multizentrische Phase III Studie mit zwei Kohorten über mindestens 96 Wochen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fostemsavir. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion

(definiert als HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 400 Kopien/ml sowie nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und/oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in ≥ 3 Wirkstoffklassen), die zu Studienbeginn entweder der randomisierten Kohorte zugewiesen wurden, wenn für sie noch ein bis zwei vollaktive Wirkstoffe aus maximal zwei Wirkstoffklassen verfügbar waren, oder der nicht randomisierten Kohorte, wenn keine vollaktiven Substanzen mehr zur Verfügung standen.

Die 272 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der randomisierten Kohorte wurden für 8 Tage entweder mit Fostemsavir oder Placebo behandelt, während die versagende antiretrovirale Therapie (ART) fortgesetzt wurde. Danach erhielten sie, ebenso wie die Patientinnen und Patienten in der nicht randomisierten Kohorte, Fostemsavir zusammen mit einer optimierten Basistherapie (OBT), die nach Wahl der Prüferin oder des Prüfers zusammengestellt wurde. Aus der nicht randomisierten Kohorte und der randomisierten Kohorte ab Tag 9 liegen somit keine vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung vor.

Erhobene Endpunkte waren die Viruslast sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die vergleichende Studienphase von 8 Tagen für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich zu kurz ist und die Fortführung einer versagenden Therapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem wurde in der Studie nicht erhoben, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten noch verfügbar waren. Es kann somit nicht bewertet werden, ob patientenindividuell tatsächlich kein supprimierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht. Damit ist unklar, ob die Studienpopulation das vorliegende Anwendungsgebiet abbildet.

Indirekte Vergleiche

Bei den vorgelegten indirekten Vergleichen handelt es sich um MAIC-Analysen, in der die einarmige Phase der Studie BRIGHTE (Fostemsavir plus OBT) mit einzelnen Studien(-armen) ohne Brückenkomparator verglichen wird. Der pharmazeutische Unternehmer zieht hierfür aufseiten der Vergleichstherapie die einarmigen Studien TMB-301 (Ibalizumab plus OBT) und VIKING-3 (OBT inklusive Dolutegravir), sowie den Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 (gepoolte Daten zu Placebo plus OBT) heran.

Die vorliegenden MAIC-Analysen sind aus verschiedenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Zum einen stellen MAIC-Analysen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Adjustierungs- und Matchingfaktoren unberücksichtigt bleiben und zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Zum anderen erfolgte durch den pharmazeutischen Unternehmer keine hinreichende Aufbereitung der Methodik aufseiten der Vergleichstherapie dargestellten Studien sowie der Patientencharakteristika. Somit ist nicht beurteilbar, ob die Studie BRIGHTE und die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und VIKING-3 hinreichend vergleichbar sind. Unklar ist auf Basis der dargestellten Informationen auch, ob die in die MAIC Analyse eingegangenen Daten vollständig sind.

Ungeachtet dessen bilden die Vergleichsarme der BENCHMRK-1 bzw. BENCHMRK-2 sowie die Studie VIKING-3 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Zum Zeitpunkt der

Durchführung der Studien (2006–2015) waren einige der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht verfügbar. Ein Vergleich von Fostemsavir gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich. Für die Studie VIKING-3 bzw. TMB-301 ist zudem unklar, ob Dolutegravir (als Teil der OBT) bzw. Ibalizumab (plus OBT) für alle Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Darüber hinaus eignet sich die Studie TMB-301 nicht für die Vergleichstherapie des indirekten Vergleichs, da Fostemsavir bei nahezu der Hälfte des Studienkollektivs als Teil der OBT eingesetzt wurde.

Fazit

In der Gesamtschau wird die vorgelegte Studie BRIGHTE, sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten MAIC-Analysen als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Maßgeblich für die Entscheidung ist vor allem, dass bei der Studie BRIGHTE die Dauer der vergleichenden Studienphase deutlich zu kurz ist und kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Auch die aufseiten der Vergleichstherapie vorgelegten Studien der MAIC-Analysen entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass sich anhand der dargelegten indirekten Vergleiche keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Darüber hinaus bleibt aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung der MAIC-Analysen unklar, ob die in die indirekten Vergleiche eingegangenen Daten vollständig und die einbezogenen Studien miteinander vergleichbar sind.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Fostemsavir 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 „Rukobia“ mit dem Wirkstoff Fostemsavir. Fostemsavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

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.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie BRIGHTE sowie ergänzend matching adjustierte indirekte Vergleiche (matching adjusted indirect comparison, MAIC) vor. Diese sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Maßgeblich hierfür ist vor allem, dass bei der Studie BRIGHTE die Dauer der vergleichenden Studienphase deutlich zu kurz ist und kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Auch die aufseiten der Vergleichstherapie vorgelegten Studien der MAIC-Analysen entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass sich anhand der dargelegten indirekten Vergleiche keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Darüber hinaus bleibt aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung der MAIC-Analysen unklar, ob die in die indirekten Vergleiche eingegangenen Daten vollständig und die einbezogenen Studien miteinander vergleichbar sind.

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

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (ca. 80 – 240) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund der doppelten Berücksichtigung eines Anteils für die Drei-Klassen-Resistenz von einer Unterschätzung auszugehen. Zudem sind die Angaben mit Unsicherheiten bei einzelnen Berechnungsschritten behaftet.

Die im vorliegenden Verfahren angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten weicht von der Angabe im identischen Anwendungsgebiet (Beschluss zu Ibalizumab vom 18. Februar) ab. Die dort angegebenen Patientenzahlen wurden auch als Unterschätzung bewertet. Da im vorliegenden Verfahren zu Fostemsavir die geschätzte Anzahl höher ist und da die Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht nur über das virologische Versagen, sondern auch über das Vorliegen von Nebenwirkungen operationalisiert wurde, wird davon ausgegangen, dass die vorliegenden Patientenzahlen trotz anzunehmender Unterschätzung eine bessere Annäherung an die tatsächlich zu erwartenden Zahlen darstellen.

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 Rukobia (Wirkstoff: Fostemsavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fostemsavir soll nur durch in der Therapie von Personen mit HIV-Infektion erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 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 Fostemsavir 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 (Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin).

Gemäß der deutsch-österreichischen Leitlinien³ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ mit Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden. Ibalizumab findet zwar in diesen Leitlinien noch 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				
Fostemsavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin				
Ibalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				

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
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin				
Ibalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
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/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fostemsavir	600 mg	1200 mg	2 x 600 mg	365	730 x 600 mg
Nevirapin + Lamivudin / Tenofovirdisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin					
Ibalizumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 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/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch 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
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin					
Ibalizumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fostemsavir 600 mg	180 RET	11 778,13 €	1,77 €	669,38 €	11 106,98 €
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin					
Ibalizumab 200 mg	2 IFK à 1,33 ml	2508,78 €	1,77 €	140,00 €	2367,01 €
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 €
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin					
Ibalizumab 200 mg	2 IFK à 1,33 ml	2 508,78 €	1,77 €	140,00 €	2 367,01 €
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; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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 folgenden 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. Bürokratiekostenermittlung

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 28. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fostemsavir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. März 2021 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 Fostemsavir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2021 statt.

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 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. August 2021; 31. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken