

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ibalizumab (Trogarzo<sup>®</sup>)*

Theratechnologies Europe Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.08.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	40

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	16
Tabelle 1-9: HIV-Infektionsstadium nach CDC-Klassifikation von 2008.....	25
Tabelle 1-10: HIVDR-Kategorien der WHO .....	27
Tabelle 1-11: Resistenzmechanismen antiretroviraler Substanzklassen.....	28
Tabelle 1-12: Behandlungsempfehlungen bei Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann.....	31
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	38
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.....	23

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immune deficiency syndrome)
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
APOBEC	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like
ARC	AIDS related complex
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretroviral bzw. antiretrovirales Medikament
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CD4 <sup>+</sup>	Cluster of Differentiation 4 positiv
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
EMA	European Medicines Agency
FI	Fusionsinhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein
gp120	HIV-1-Hüllglykoproteins 120
gp41	HIV-1-Hüllglykoprotein 41
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HIV-2	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 2
HIVDR	HIV-Arzneimittelresistenz (HIV drug resistance)
HTLV	Human T-lymphotropic virus
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale Hemmkonzentration

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification
IgG4	Immunglobulin G4
INSTI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Inflammatorisches Immunrestitutions-Syndrom
KI	Konfidenzintervall
MAK	Monoklonaler Antikörper
MDR	Multiresistenz (Multi-drug-resistance)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
ml	Milliliter
LAV	Lymphadenopathie-assoziiertes Virus
MPI	Maximale prozentuale Inhibition
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OBR	Optimierte Basistherapie (Optimized background regimen)
OR	Odds Ratio
PI	Protease-Inhibitor
POR	Peto Odds Ratio
PNGS	Potentielle N-Glykosylierungsstelle (Potential N-linked glycosylation site)
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RMP	Risikomanagementplan
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
RT	Reverse-Transkriptase
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Theratechnologies Europe Limited
<b>Anschrift:</b>	4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Irland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Theratechnologies Europe Limited
<b>Anschrift:</b>	4th Floor, 2 Hume Street, Dublin 2, D02 DV24, Irland



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ibalizumab
<b>Handelsname:</b>	Trogarzo®
<b>ATC-Code:</b>	J05AX23
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	Nicht verfügbar
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	16398298
<b>ICD-10-GM-Code</b>	B24 (Nicht näher bezeichnete HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit])
<b>Alpha-ID</b>	<p><b>Alpha-ID's zum ICD-10-GM-Code B24:</b></p> <p>I24261: Acquired immunodeficiency syndrome [AIDS]  I24256: AIDS  I24370: AIDS related complex  I24262: AIDS, Infektion  I24260: AIDS, Latenzphase  I115589: Angeborenes AIDS  I24371: ARC [AIDS related complex]  I24257: Erworbenes Immundefektsyndrom [AIDS]  I24258: Erworbenes Immundefizitsyndrom [AIDS]  I24259: Erworbenes Immunmangelsyndrom [AIDS]  I29605: HIV-Krankheit  I29609: HTLV [Human T-lymphotropic virus]-LAV [Lymphadenopathie-assoziiertes Virus]-Infektion  I29606: Humane Immundefizienz-Viruskrankheit  I29607: Immundefektsyndrom [AIDS]  I29608: Immunmangelsyndrom [AIDS]  I24372: Prä-AIDS [Erworbenes Immundefektsyndrom]  I29610: Therapiebedürftige HIV-Infektion</p>
<p>AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immune deficiency syndrome);  ARC: AIDS related complex; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HTLV: Human T-lymphotropic virus; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification; LAV: Lymphadenopathie-assoziiertes Virus; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Trogarzo ist in Kombination mit anderen anti-retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b> Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel. ATC-Code: J05AX23</p> <p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>Ibalizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper des Immunglobulin-G-Typs 4 (IgG4) ist ein gegen die Domäne 2 von CD4 gerichteter HIV-1-Inhibitor. Ibalizumab verhindert, dass HIV-1 die CD4+-T-Zellen infiziert, indem es an Domäne 2 von CD4 bindet und die nach der Anhaftung erfolgenden Schritte stört, die für das Eindringen der HIV-1-Viruspartikel in die Wirtszellen erforderlich sind, und die Virusübertragung verhindert, die mittels Zell-Zell-Fusion stattfindet.</p> <p>Epitopkartierungsstudien lassen darauf schließen, dass Ibalizumab an ein konformationales Epitop bindet, das sich hauptsächlich in Domäne 2 des extrazellulären Teils des CD4-Rezeptors befindet. Dieses Epitop ist auf der Oberfläche von CD4 gegenüber von der Stelle in Domäne 1 positioniert, die für die CD4-Bindung der MHC-Klasse-II-</p>	26.09.2019	A

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Moleküle erforderlich ist, und stört daher die CD4-vermittelten Immunfunktionen nicht.</p> <p>Ibalizumab ist gegen Isolate von HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, E oder O) aktiv. Es ist außerdem aktiv gegen HIV-1, das gegen aktuell zugelassene antiretrovirale Arzneimittel resistent ist, und weist eine antiretrovirale Wirkung gegen R5-tropes, X4-tropes und dual-tropes HIV-1 auf.</p> <p>Die Ergebnisse phänotypischer und genotypischer Tests lieferten keine Hinweise auf eine Kreuzresistenz zwischen Ibalizumab und irgendeine der zugelassenen Klassen antiretroviraler Arzneimittel.</p> <p>[...]</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; IgG4: Immunglobulin G4; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	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.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 07.08.2019 fand ein Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) mit dem G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Beratungsanforderung 2019-B-127). Als Ergebnis der Beratung bestimmte der G-BA folgende zVT für das Anwendungsgebiet von Ibalizumab:

„Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel,

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.“

Auf Grundlage von Leitlinienempfehlungen sollte ein antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Substanzen beinhalten. Aus diesem Grund ist es per Definition im betrachteten Anwendungsgebiet nur möglich, ein antiretrovirales Regime mit Ibalizumab zusammenzustellen. Deshalb sind keine angemessenen Wirkstoffkombinationen ohne Ibalizumab verfügbar.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Für die Herleitung des Zusatznutzens von Ibalizumab wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich der Phase-III-Studie TMB-301 und der LTE-Studie TMB-311 für Ibalizumab + Optimierte Basistherapie (OBR) wie auch der Phase II Studie TNX-355.03 für die Vergleichstherapie Placebo + OBR herangezogen. Aus den drei Studien werden Patienten mit einem  $OSS \leq 2$  extrahiert, um das Anwendungsgebiet von Ibalizumab abzubilden. Für den nicht-adjustierten Vergleich standen als Wirksamkeitsendpunkt das virologische Ansprechen mit HIV-1 Ribonukleinsäure (RNA) Wert  $< 50$  Kopien/Milliliter (ml) zu Woche 48 und die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit zur Verfügung. Die Ergebnisse auf Endpunktebene sind in Tabelle 1-8 ausführlich dargestellt. Das Verzerrungspotential der Studien wurde allgemein für nicht-kontrollierte oder nicht-vergleichende Studien als hoch angenommen. Insgesamt kann mit dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Ibalizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, beruht auf einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Phase-III-Studie TMB-301 und der LTE-Studie TMB-311 für Ibalizumab + OBR wie auch der Phase II Studie TNX-355.03 für die Vergleichstherapie Placebo + OBR. Aus den drei Studien werden Patienten mit einem OSS  $\leq 2$  extrahiert, um das Anwendungsgebiet von Ibalizumab abzubilden. Die Extraktion von Patienten mit einem OSS von  $\leq 2$  gewährleistet auch einen hinreichend ähnlichen Resistenzstatus der Krankheit in allen Studien. Da Placebo in der Studie TNX-355.03 in Kombination mit einem patientenspezifisch optimierten Hintergrundregime verabreicht wurde, ist dies geeignet, die vom G-BA festgelegte zVT, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext widerzuspiegeln.

Die folgenden Endpunkte waren für den nicht-adjustierten Vergleich verfügbar (Tabelle 1-8):

- Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert  $< 50$  Kopien/ml) zu Woche 48
- Sicherheit und Verträglichkeit



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität (nach 48 Wochen der Behandlung)</b>		
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml) zu Woche 48	<p>Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 %</p> <p>Relatives Risiko (RR) [95% Konfidenzintervall (KI)]: 13,28 [0,84; 209,99], p-Wert = 0,07</p> <p>Odds Ratio (OR) [95% KI]: 18,96 [1,09; 328,25], p-Wert = 0,04</p> <p>Risikodifferenz (RD) [95% KI]: 0,31 [0,19; 0,44], p-Wert &lt; 0,00001</p> <p>Peto Odds Ratio (POR) [95% KI]: 5,43 [1,70; 17,33], p-Wert = 0,004</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 31,3 % vs. 0,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 16,88 [1,07; 266,47], p-Wert = 0,04</p> <p>OR [95% KI]: 27,56 [1,58; 481,53], p-Wert = 0,02</p> <p>RD [95% KI]: 0,40 [0,25; 0,55], p-Wert &lt; 0,00001</p> <p>POR [95% KI]: 6,90 [2,21; 21,58], p-Wert = 0,009</p>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Sicherheit und Verträglichkeit (bis zum letzten beobachteten Ereignis)</b>		
Jedwedes therapiebedingte Unerwünschtes Ereignis (UE)	<p>Ergebnisse: 98,5 % vs. 95,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 1,04 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,50</p> <p>OR [95% KI]: 3,47 [0,21; 58,18], p-Wert = 0,39</p> <p>RD [95% KI]: 0,04 [-0,06; 0,13], p-Wert = 0,49</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 98,0 % vs. 95,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 1,03 [0,93; 1,15], p-Wert = 0,57</p> <p>OR [95% KI]: 2,58 [0,15; 43,35], p-Wert = 0,51</p> <p>RD [95% KI]: 0,03 [-0,07; 0,13], p-Wert = 0,57</p>	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Schwerwiegende therapiebedingte UE (SUE) <sup>a</sup>	<p>Ergebnisse: 32,8 % vs. 20,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 1,64 [0,64; 4,21], p-Wert = 0,30</p> <p>OR [95% KI]: 1,96 [0,58; 6,55], p-Wert = 0,28</p> <p>RD [95% KI]: 0,13 [-0,08; 0,34], p-Wert = 0,23</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 26,0 % vs. 20,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 1,30 [0,48; 3,51], p-Wert = 0,60</p> <p>OR [95% KI]: 1,41 [0,40; 4,98], p-Wert = 0,60</p> <p>RD [95% KI]: 0,06 [-0,15; 0,27], p-Wert = 0,58</p>	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere therapiebedingte UE mit Grad 3 oder 4 <sup>b</sup>	<p>Ergebnisse: 29,9 % vs. 35,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,85 [0,42; 1,72], p-Wert = 0,66</p> <p>OR [95% KI]: 0,79 [0,27; 2,28], p-Wert = 0,66</p> <p>RD [95% KI]: -0,05 [-0,29; 0,18], p-Wert = 0,67</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 24,0 % vs. 35,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,69 [0,32; 1,49], p-Wert = 0,34</p> <p>OR [95% KI]: 0,59 [0,19; 1,81], p-Wert = 0,35</p> <p>RD [95% KI]: -0,11 [-0,35; 0,13], p-Wert = 0,37</p>	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang (therapiebedingte UE mit Grad 5)	<p>Ergebnisse: 10,4 % vs. 0,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 4,63 [0,28; 77,76], p-Wert = 0,29</p> <p>OR [95% KI]: 5,08 [0,28; 92,95], p-Wert = 0,27</p> <p>RD [95% KI]: 0,10 [0,01; 0,20], p-Wert = 0,04</p> <p>POR [95% KI]: 4,04 [0,65; 25,06], p-Wert = 0,13</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 10,0 % vs. 0,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 4,53 [0,26; 78,31], p-Wert = 0,30</p> <p>OR [95% KI]: 4,96 [0,26; 93,90], p-Wert = 0,29</p> <p>RD [95% KI]: 0,10 [-0,01; 0,21], p-Wert = 0,07</p> <p>POR [95% KI]: 4,42 [0,60; 32,63], p-Wert = 0,15</p>	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
Therapiebedingte UE, die zum Behandlungsabbruch führen	<p>Ergebnisse: 7,5 % vs. 10,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,75 [0,16; 3,56], p-Wert = 0,71</p> <p>OR [95% KI]: 0,73 [0,13; 4,06], p-Wert = 0,72</p> <p>RD [95% KI]: -0,03 [-0,17; 0,12], p-Wert = 0,73</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 10,0 % vs. 10,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 1,00 [0,21; 4,74], p-Wert = 1,00</p> <p>OR [95% KI]: 1,00 [0,18; 5,63], p-Wert = 1,00</p> <p>RD [95% KI]: -0,00 [-0,16; 0,16], p-Wert = 1,00</p>	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen
AIDS-Definierende Ereignisse (Klasse C therapiebedingte UE (nach dem Centers for Disease Control and Prevention [CDC] Klassifikationssystem für HIV Infektionen))	<p>Ergebnisse: 13,4 % vs. 20,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,67 [0,23; 1,95], p-Wert = 0,46</p> <p>OR [95% KI]: 0,62 [0,17; 2,28], p-Wert = 0,47</p> <p>RD [95% KI]: -0,07 [-0,26; 0,13], p-Wert = 0,51</p> <p>Sensitivitätsanalyse (keine Verwendung von Entry-Inhibitoren):</p> <p>Ergebnisse: 10,0 % vs. 20,0 %</p> <p>RR [95% KI]: 0,50 [0,15; 1,67], p-Wert = 0,26</p> <p>OR [95% KI]: 0,44 [0,11; 1,86], p-Wert = 0,27</p> <p>RD [95% KI]: -0,10 [-0,29; 0,09], p-Wert = 0,31</p>	Kein Zusatznutzen / Schaden nachgewiesen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	TMB-301/311 vs. TNX-355.03 (Ibalizumab + OBR vs. Placebo + OBR)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome); CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus-1; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; OBR: optimierte Basistherapie; OR: Odds Ratio; POR: Peto Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RNA: Ribonukleinsäure; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p><sup>a</sup> Ausschließlich Tod.</p> <p><sup>b</sup> Schweregrad=Grad 3 oder 4 (Schwer oder potentiell lebensbedrohlich).</p> <p>Anmerkungen: Die Peto Odds Ratio wird nur dargestellt, wenn die Ereignisrate &lt; 1 % in mindestens einem Behandlungsarm ist.</p> <p>Studie TMB-301 schließt Patienten bis Woche 24 ein, danach setzten die Patienten in Kohorte 1 der Studie TMB-311 fort. Patienten in Studie TMB-311 Kohorte 2 waren zuvor nicht mit Ibalizumab in Kontakt gekommen.</p> <p>Aus Studie TNX-355.03 wird der Placebo + OBR-Arm für den nicht-adjustierten historischen Vergleich verwendet.</p>		

**Morbidität***Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA Wert < 50 Kopien/ml)*

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt virologisches Ansprechen nach 48 Wochen zeigten einen deutlichen Unterschied zugunsten von Ibalizumab bei Patienten, die über 48 Wochen mit Ibalizumab + OBR behandelt wurden (Tabelle 1-8). Das relative Risiko [95% KI] von 13,28 [0,84; 209,99] deutet nach dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier auf einen dramatischen Effekt hin. Auch das Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 18,96 [1,09; 328,25] sowie das Peto Odds Ratio [95% KI] mit einer Schätzung von 5,43 [1,70; 17,33] zeigen einen statistisch relevanten Anstieg. Dieses Ergebnis wird durch eine Risikodifferenz [95% KI] von 0,31 [0,19; 0,44] bestätigt. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, die für den nicht-adjustierten Vergleich aus der TNX-355.03-Studie zur Verfügung stehen, ergibt sich ein sehr großer Bereich des 95%-Konfidenzintervalls (KI), sodass die Ergebnisse nicht für alle Effektschätzungen die erforderliche statistische Signifikanz erreichten. Betrachtet man diese Ergebnisse in ihrer Gesamtheit, so konnte ein dramatischer Effekt von Ibalizumab auf das virologische Ansprechen nachgewiesen werden, sodass ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Dieses Ergebnis wurde in einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse bestätigt, in die auch Patienten einbezogen wurden, die im Rahmen ihres OBR keine Entry-Inhibitoren erhielten (siehe Tabelle 1-8) oder nur Patienten aus der Studie TMB-301 in die Analyse einzuschließen, die in der Studie TMB-311 Kohorte 1 eingeschlossen waren (siehe Modul 4, Tabelle 4-45), da beide Analysen ebenfalls einen dramatischen Effekt zeigen.

*Sicherheit und Verträglichkeit*

Insgesamt zeigen die Endpunkte zu therapiebedingten unerwünschten Ereignissen der Kategorien gesamt, schwer, schwerwiegend und derer, die zum Behandlungsabbruch führen, vergleichbare Ergebnisse. Das gleiche gilt für AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C Ereignisse). Für therapiebedingte UE mit tödlichem Ausgang zeigt sich ein Trend für eine

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

höhere Rate mit Ibalizumab. Da die Effektgröße der relativen Effektmaße zwischen 4,0 und 5,10 liegt und nur für die Risikodifferenz statistisch signifikant ist, wird für diesen Endpunkt kein dramatischer Effekt gezeigt. In einer Sensitivitätsanalyse, die nur Patienten einschloss, die keine Entry-Inhibitoren als Teil der OBR erhalten haben, wurden keine signifikanten Signale bei Sicherheitsendpunkten festgestellt. Da es sich im vorliegenden Vergleich um eine Zusatz- („Add-on“-) Therapie handelt, ist das Sicherheitsprofil von Ibalizumab ausgewogen. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass in Bezug auf Sicherheitsendpunkte weder ein Zusatznutzen noch ein zusätzlicher Schaden nachgewiesen wurde.

***Weitere Aspekte******Subgruppenanalysen***

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind Subgruppenanalysen nur begrenzt möglich, so dass inferenzstatistische Methoden nicht aussagekräftig wären. Deshalb werden die Subgruppenanalysen nur deskriptiv dargestellt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.3). Es werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

***Übertragbarkeit der Ergebnisse***

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird basierend auf den Ergebnissen des klinischen Programms als Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren** Zusatznutzen abgeleitet.

Obwohl wirksame Behandlungen zur Behandlung von HIV entwickelt wurden, gibt es keine Heilung für diese Krankheit. Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) kann die Krankheit bei bis zu 55 % der HIV-1-Infizierten letztlich nicht kontrollieren. Viele Patienten, die anfänglich von der HAART profitieren, erfahren schließlich Toxizitäten der Medikamente oder entwickeln Arzneimittelresistenzen. Viele dieser Patienten haben Resistenzen entwickelt, weil die Patienten Unverträglichkeiten oder Toxizitäten aufweisen. Die betrachteten Patienten waren mit einem OSS  $\leq 2$  stark vorbehandelt und hatten nur noch wenige therapeutische Optionen, um den letztlich tödlichen Verlauf der HIV-Infektion hinauszuzögern. Daher sind für diese Patientenpopulation neue Behandlungen erforderlich, da die derzeit verfügbare Therapie nicht mehr wirksam ist.

Ibalizumab stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von HIV dar, indem es durch Hemmung des Eindringens in die Zellen verhindert, dass HIV die Wirtszellen infiziert. Ibalizumab bindet CD4 und hemmt die Infektion durch eine Vielzahl klinischer Isolate, einschließlich solcher, die gegen andere antiretrovirale Wirkstoffe resistent sind, und wirkt in vitro gegen verschiedene M-Gruppen-Klassen, einschließlich der Subtypen A, B, C, D, E, AE und zirkulierende rekombinante Formen. Ibalizumab ist auch gegen das Isolat der Gruppe O wirksam. Ibalizumab hat eine signifikant breite Aktivität, die weniger anfällig für zufällige

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Variabilität des Virus ist. Dieser einzigartige Mechanismus verringert auch die Wahrscheinlichkeit einer Kreuzresistenz gegenüber anderen Wirkstoffen. Darüber hinaus zeigt Ibalizumab in mehrfacher Hinsicht eine wesentliche Verbesserung gegenüber verfügbaren Therapien. Gegenwärtig ist die einmal tägliche Verabreichung die Standarddosierungsfrequenz für oral verabreichte antiretrovirale Medikamente. Um ein einmal täglich verabreichtes pharmakokinetisches Profil zu erreichen, benötigen einige Medikamente einen Boosting-Wirkstoff, um ihren Metabolismus zu verlängern und das Dosierungsintervall zu verlängern. Diese Boosting-Wirkstoffe erhöhen die Toxizität des Behandlungsschemas und erzeugen Wechselwirkungen zwischen Medikamenten, die die Behandlung von HIV und jeder anderen Krankheit, für die der Patient möglicherweise Medikamente einnehmen muss, erschweren können. Ibalizumab muss nicht verstärkt werden, um sein pharmakokinetisches Profil zu verbessern. Die langfristige Wirkung von Ibalizumab bei Langzeitpatienten hängt möglicherweise mit der lang anhaltenden Pharmakokinetik (PK) zusammen, die zwischen den Dosierungsintervallen einen konstanten täglichen Schutz gegen das Virus bietet.

HIV-infizierte Patienten bevorzugen es, ihre Medikamente weniger häufig einzunehmen. Mit oder ohne pharmakokinetische Verbesserungen erfordert die HIV-Behandlung derzeit eine lebenslange tägliche Pilleneinnahme. In einer HIV-Population mit Komorbiditäten, Arzneimittelinteraktionen und Polypharmazie ist Ibalizumab sowohl bei Männern als auch bei Frauen leichter anzuwenden. Daher tragen langwirksame Wirkstoffe wie Ibalizumab der Notwendigkeit einer verbesserten Adhärenz Rechnung, indem sie die Anzahl der Gaben reduzieren.

Ibalizumab hat bei Patienten mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten eine klinisch bedeutsame und patientenrelevante Senkung der Viruslast auf  $< 50$  Kopien/ml nach 48 Wochen Behandlung gezeigt. Dieser wichtige Vorteil war mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbunden. Die berichteten therapiebedingten UE waren von leichter bis mittlerer Intensität und führten im Allgemeinen nicht zu einem Abbruch des Studienmedikaments. Darüber hinaus bietet die zweiwöchentliche intravenöse Gabe länger wirkende Alternativen zu täglich verabreichten oralen Medikamenten und stellt eine bequeme Option für die Patienten dar und kann die Medikamenteneinnahme verbessern.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Pathophysiologie der HIV-1-Infektion

#### *HIV-1-Virus*

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist ein einzelsträngiges, behülltes Retrovirus, das zur Gattung der Lentiviren gehört. Es gibt zwei Arten von HIV: HIV-1 und HIV-2. HIV-1 wird in vier Gruppen unterteilt: M, O, N und P. Die Gruppe M („major“) macht die Mehrheit der klinisch präsentierten HIV-Infektionen aus. Innerhalb der Gruppe M gibt es mindestens neun genetisch unterschiedliche Subtypen von HIV-1. Diese Subtypen oder Verwandtschaftsgruppen („clades“) sind: A, B, C, D, F, G, H, J und K, wobei der dominierende HIV-Subtyp in Nord- und Südamerika, Westeuropa und Australien der Subtyp B ist. Ibalizumab ist wirksam gegen die Subtypen der Gruppe M, nämlich A, B, C, D, E, AE, wie auch HIV-1 der Gruppe O (Halbmaximale Hemmkonzentration [IC50]  $\leq 0.152 \mu\text{g/ml}$ ). Auf globaler Ebene kommt der HIV-1-Typ häufiger vor und verursacht die meisten HIV-Infektionen weltweit. HIV-2 ist vor allem in Westafrika verbreitet. An den HIV-Infektionen weltweit ist es mit weniger als 1 % beteiligt.

HIV-1 gelangt meist während des Geschlechtsverkehrs über die anogenitale Mukosa in den Wirt. Innerhalb des Immunsystems hat das Virus mehrere Zielzellen, darunter dendritische Zellen, Makrophagen und CD4<sup>+</sup>(Cluster of Differentiation 4 positive)-Zellen. Das Hüllprotein des Virus, Glykoprotein 120 (gp120), bindet an das CD4-Molekül auf der Zelloberfläche. HIV-1-Virusstämme können entsprechend dem Co-Rezeptor-Tropismus danach unterteilt werden, welchen Co-Rezeptor sie zum Eindringen in die Wirtszelle nutzen: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-trop, CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4)-trop oder beide (dualtrop). Durch die Bindung an den Co-Rezeptor wird das HIV-1-Hüllglykoprotein 41 (gp41) exponiert. In der Folge vermittelt gp41 die Fusion von HIV-1 mit der Wirtszellmembran und HIV-1 dringt in die Wirtszelle ein.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

HIV-1-infizierte Zellen fusionieren mit anderen CD4<sup>+</sup>-T-Zellen und infizieren diese. Das führt zu einer Ausbreitung des Virus. HIV-1 kann innerhalb von zwei Tagen nach der Schleimhautexposition in regionären Lymphknoten und innerhalb weiterer dreier Tage im Plasma nachgewiesen werden. Sobald das Virus in den Blutstrom gelangt, kann es sich weitgestreut in Organe wie das Gehirn, die Milz und die Lymphknoten ausbreiten.

Die Konzentration der HIV-RNA steigt ab dem Zeitpunkt der ersten quantitativen Bestimmung von Virus-RNA rasch auf Spitzenwerte an, die für gewöhnlich mit dem Befund einer Serokonversion zusammenfallen. Die Konzentration der HIV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) in mononukleären Zellen des Peripherbluts ermöglicht eine Einschätzung des zellulären HIV-Reservoirs, welches kurz nach der Infektion aufgebaut wird. Bei Patienten, die nach der Diagnose einer Akutinfektion nicht unverzüglich eine antiretrovirale Therapie (ART) erhielten, haben sich die HIV-DNA-Konzentration und die initiale CD4-Zellzahl als unabhängige Prädiktoren für die Krankheitsprogression erwiesen.

Im Verlauf der HIV-1-Infektion nehmen die Anzahl und Funktionsfähigkeit der CD4-Zellen ab, was eine zunehmende Schwächung des Immunsystems auslöst. Die Replikationsrate von HIV-1 ist extrem hoch und fehlerträchtig. Das führt zu einer hohen Viruslast im Plasma.

Zum Zeitpunkt der initialen Infektion mit HIV-1 weisen die Patienten eine große Anzahl anfälliger CD4<sup>+</sup>-T-Zellen ohne HIV-1-spezifische Immunreaktion auf. Das Virus breitet sich daher rasch aus. Die Plasmakonzentration der HIV-RNA kann auf über 10<sup>7</sup> Kopien/ml ansteigen; die Konzentration des Antigens p24 (eines Viruskern-Antigens, das zur Diagnose herangezogen wird) kann 100 pg/ml überschreiten.

***Verlauf der HIV-1-Infektion***

Hinsichtlich der Viruslast und der CD4-Zellzahl verläuft die HIV-1-Infektion in verschiedenen Phasen (Abbildung 1-1):

- Akute Phase,
- Chronische Phase,
- AIDS (Erworbenes Immundefektsyndrom).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

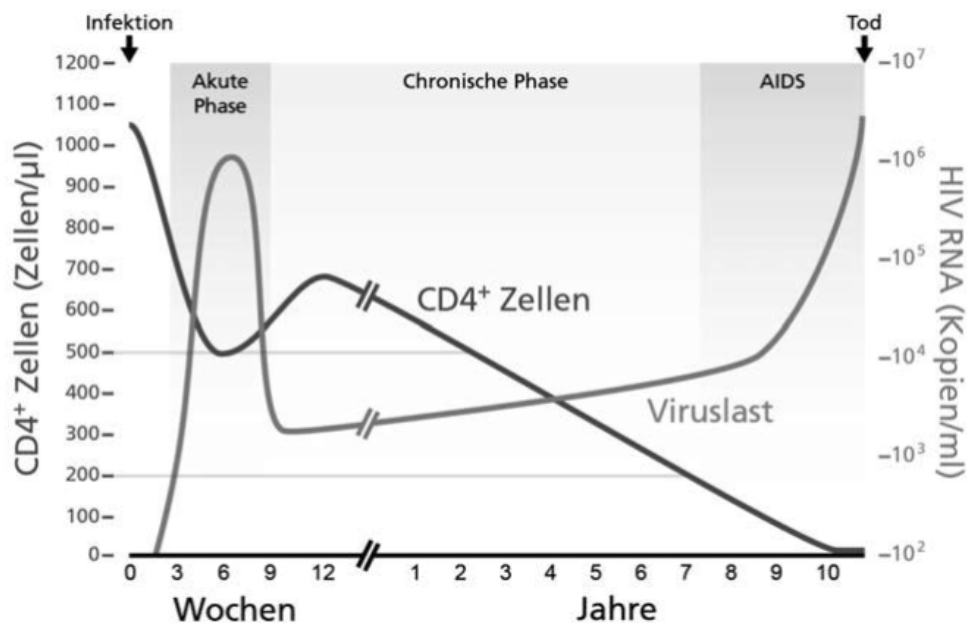


Abbildung 1-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4: Cluster of Differentiation 4, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, RNA: Ribonukleinsäure

### **Akute Phase**

Die akute, symptomatische HIV-1-Infektion wird auch als „akutes retrovirales Syndrom“ bezeichnet. Einige Tage bis Wochen nach der Ansteckung können allgemeine Infektionszeichen auftreten. Dazu gehören grippeähnliche Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellung, Halsentzündung, Myalgie/Arthralgie, allgemeines Krankheitsgefühl oder Hautausschläge. Parallel zu einer hohen Viruslast kommt es vorübergehend zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Nach etwa einem Monat gehen die klinischen Symptome zurück. Die Viruslast nimmt ab und erreicht bis nach ungefähr sechs Monaten ein stabiles Niveau von etwa 1 % des Ausgangswerts. Das stabile Niveau wird auch als „viraler Setpoint“ bezeichnet. Bei Ausbleiben einer Therapie ist die Progression der Erkrankung mit dem Niveau des viralen Setpoints assoziiert (O'Brien et al. 1997). Nach der anfänglichen Abnahme steigt die CD4-Zellzahl wieder an und es stellt sich kurzzeitig eine Phase relativer Stabilität ein.

### **Chronische Phase**

#### *Asymptomatische Phase (Latenzphase, Kategorie A)*

Nach Erreichen des viralen Setpoints, jedoch vor Entwicklung einer schweren Immunsuppression (definiert als CD4-Zahl von  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l), tritt eine asymptomatische Phase ein. Die Patienten haben in der Regel gar keine oder nur leichte Symptome. Trotz des asymptomatischen Verlaufs in dieser Phase repliziert das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einer kontinuierlichen und progredienten Abnahme der CD4-Zellen im Blut kommt. Diese Periode nach der akuten Phase dauert normalerweise im Durchschnitt acht bis zehn Jahre, bis eine CD4-Zellzahl von  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l erreicht ist. Bei Patienten unter effektiver ART kann dieses Stadium jahrzehntelang anhalten.



*Symptomatische Phase (Kategorie B)*

Mit fortlaufender Virusreplikation steigt die Viruslast im Plasma exponentiell an, während die CD4-Zellzahl drastisch zurückgeht, was kennzeichnend für die symptomatische Phase ist. Das Auftreten verschiedener unspezifischer Krankheiten und Beschwerden (häufig mit Beteiligung der Haut oder Schleimhaut) wie zum Beispiel Infektionen durch Bakterien (Listeriose), Viren (Herpes Zoster, orale Leukoplakie), Pilze (Candidosen) oder Parasiten (bazilläre Angiomatose), ist Folge einer Schwächung des Immunsystems. Konstitutionelle Symptome und unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Diarrhö, periphere Neuropathie oder Fieber können in diesem Stadium der HIV-Infektion aufgrund der permanenten Hyperaktivierung des Immunsystems und der progredienten Abnahme von CD4-Zellen häufiger und schwerwiegender auftreten. Bei Frauen kann es außerdem zu Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikalen Dysplasien kommen.

*Krankheitsphase (AIDS-definierende Erkrankungen) (Kategorie C)*

Diese Phase ist durch das Vorliegen eines schweren Immundefekts infolge einer Abnahme der CD4-Zellzahl unter den kritischen Schwellenwert von 200 Zellen/ $\mu$ l bzw. das Vorliegen AIDS-definierender Erkrankungen unabhängig von der CD4-Zellzahl definiert.

AIDS-definierende Erkrankungen sind opportunistische Erkrankungen, die aufgrund der Immunsuppression häufiger oder schwerwiegender auftreten als bei Gesunden. Dazu gehören primär opportunistische Infektionen, aber auch bestimmte bösartige Tumoren. Zudem wird bei bestimmten Erkrankungen oder Störungen ohne andere eindeutige Ätiologie ein unmittelbarer Zusammenhang zu der unkontrollierten HIV-Infektion unterstellt, so etwa bei Kräfteschwund oder Enzephalopathie. Die AIDS-definierenden Erkrankungen wurden nach den Kriterien der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgeführt.

Unbehandelt können derartige Infektionen nach einem individuell unterschiedlich langen Zeitraum, häufig jedoch innerhalb eines Jahres, zum Tode führen.

Darüber hinaus wird der Verlauf der HIV-1-Infektion nach verschiedenen Stadien klassifiziert. Zur Einteilung der HIV-1-Stadien wird die Klassifikation der CDC herangezogen, die auf der CD4-Zellzahl sowie den individuellen klinischen Symptomen der Patienten beruht. Die ursprüngliche Fassung von 1993 wurde 2008 in Hinblick auf HIV-/AIDS-Stadien bei Heranwachsenden > 13 Jahren und Erwachsenen überarbeitet (Tabelle 1-9). Zur Überwachung der Infektion wird die HIV-Krankheitsprogression von „weniger schwerwiegend“ bis „schwerwiegender“ eingeteilt: Wurde einem Fall einmal ein bestimmtes Stadium zugewiesen, kann er später nicht mehr in ein weniger schweres Stadium reklassifiziert werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: HIV-Infektionsstadium nach CDC-Klassifikation von 2008

Stadium	AIDS-definierende Erkrankungen	CD4-Zellen*
1	Keine	> 500/ $\mu$ l oder $\geq$ 29 %
2	Keine	200–499/ $\mu$ l oder 14–28 %
3	Dokumentierte AIDS-definierende Erkrankung	oder < 200/ $\mu$ l oder < 14 %
unbekannt	Durch das Labor bestätigte HIV-Infektion und keine Informationen über das Vorhandensein von AIDS-definierenden Erkrankungen verfügbar	Keine Informationen verfügbar

\* CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl oder Prozentsatz der CD4<sup>+</sup>-T-Zellen an Gesamlymphozyten; Prozentsatz wird nur berücksichtigt, wenn absolute Anzahl nicht vorliegt  
AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immune deficiency syndrome); CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

**Übertragung**

Eine Übertragung und damit eine Infektion mit HIV erfolgt im Wesentlichen über drei Wege:

- Ungeschützter sexueller Kontakt mit einem infizierten Partner (vor allem bei nachweisbarer Viruslast; im Frühstadium von HIV ist die Ansteckungsgefahr besonders hoch),
- Gemeinsamer Gebrauch von Spritzen und Nadeln durch Drogenabhängige,
- Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (vor der Geburt, unter der Geburt und durch Stillen).

Die Übertragung durch Bluttransfusion oder Blutprodukte ist selbst in Ländern ohne regelmäßige Kontrolle von Blutspenden auf HIV selten; eine Übertragung durch Kontakt mit offenen Wunden oder der Mundschleimhaut ist äußerst selten.

**Alters- und geschlechtsspezifische Eigenschaften von HIV****Alter**

Mit zunehmendem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt. Ein höheres Lebensalter ist deshalb mit einer höheren Progressionsrate assoziiert. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion und dem medianen Überleben sowie der medianen Zeit bis zur Entwicklung von AIDS.

**Geschlecht**

Die Viruslast ist bei Frauen um bis zu 41 % niedriger als bei Männern. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Viruslast sind jedoch von der CD4-Zellzahl abhängig: bei Frauen mit bis zu 50 CD4-Zellen/ $\mu$ l ist die Viruslast höher, bei Frauen mit über 350 CD4-Zellen/ $\mu$ l hingegen niedriger als bei Männern. Progesteron führt über die Stimulierung der Interferon-alpha-

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die für die Unterdrückung der HIV-1-Replikation verantwortlich ist. Neben dem Einfluss von Hormonen sind auch Unterschiede beim CD4-Zellumsatz angeführt worden. Trotz der erwähnten Unterschiede ist die Krankheitsprogression zu AIDS bei Männern und Frauen vergleichbar.

Weder die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien noch der G-BA unterscheiden in ihren Behandlungsempfehlungen zwischen den Geschlechtern.

**Ziele der HIV-1-Therapie**

Die Therapie der HIV-1-Infektion änderte sich 1987 mit der Einführung antiretroviraler Medikamente (ARV) von Grund auf und wurde 1996 durch die antiretrovirale Therapie (ART) noch einmal erheblich verbessert. Nach der Einführung einer wirksamen ART nahmen Mortalität, AIDS, AIDS-definierende Diagnosen und Hospitalisationen innerhalb der darauffolgenden drei Jahre sämtlich um 60 bis 80 % ab. Trotz fehlender Heilbehandlung änderte sich der natürliche Verlauf der Erkrankung grundlegend. Heutzutage können Patienten mit HIV-Infektion und ohne andere bedeutsame Komorbiditäten, die vor Eintreten einer wesentlichen Immunsuppression behandelt werden, eine ähnliche Lebenserwartung haben wie die Allgemeinbevölkerung. Ohne Therapie besteht bei über 90 % aller HIV-infizierten Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit, an AIDS zu sterben.

Grundsätzliche Ziele der antiretroviralen Therapie sind die Hemmung der HIV-Replikation und eine fortlaufende, dauerhafte Suppression der Viruslast:

- Unterdrückung infektionsbedingter Symptome,
- Minderung der Krankheitsprogression,
- Erreichen einer Immunrekonstitution,
- Reduktion der chronischen Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen,
- Minderung der Morbidität, Mortalität und Infektiosität; Verlängerung der Überlebenszeit,
- Prävention der Übertragung von HIV auf Andere.

Zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen ist die Kombination verschiedener Substanzklassen ausschlaggebend, da antiretrovirale Arzneistoffe je nach Substanzklasse an verschiedenen Stellen im viralen Replikationszyklus ansetzen und so die Selektion von Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen verhindern.

Im Einzelnen sind die folgenden Grundsätze für die antiretrovirale Therapie definiert worden:

- Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze und Prävention der Virusreplikation, da diese mit der Gefahr der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen korreliert. Je geringer die Virusreplikation, desto geringer die Gefahr der Resistenzentwicklung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Einleitung einer antiretroviralen Therapie bei allen HIV-1-Infizierten.
- Evidenzbasierter Ansatz der „Behandlung als Prävention“ als weitere Begründung für eine frühe Therapieeinleitung.
- Möglicherweise notwendige Umstellung der Therapie bei virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Problemen mit der Adhärenz, Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch, potenziellen Wechselwirkungen oder zur präventiven Vermeidung von Langzeittoxizität.
- Die Auswahl einer anderen Substanz bei Therapiewechsel sollte sich an dem Grund für den Wechsel (z. B. Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Gewährleistung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren.

**Arzneimittelresistenz bei HIV**

Die Fähigkeit von HIV, in Anwesenheit antiretroviraler Medikamente zu mutieren und zu replizieren, wird als HIV-Arzneimittelresistenz (HIV drug resistance, HIVDR) bezeichnet. Zu den Folgen der HIVDR gehören Therapieversagen und die Übertragung arzneimittelresistenter HI-Viren. Das kann die Effektivität der ohnehin begrenzten therapeutischen Optionen für das Erreichen der Virussuppression beeinträchtigen und somit die weitere Minderung der HIV-Inzidenz, Mortalität und Morbidität gefährden.

Tabelle 1-10: HIVDR-Kategorien der WHO

Erworbene HIVDR	Übertragene HIVDR	HIVDR vor Behandlung
Entwicklung bei Auftreten von HIV-Mutationen während Virusreplikation bei Patienten, die antiretrovirale Medikamente (ARV) erhalten	Nachweis bei ARV-naiven Patienten ohne vorherige ARV-Exposition. Auftreten bei Ansteckung zuvor nicht infizierter Personen mit resistenzrelevanten Virusmutanten	Nachweis bei ARV-naiven Personen bei Einleitung einer ART oder Patienten mit einmaliger oder mehrfacher vorheriger ARV-Exposition bei Einleitung oder erneuter Einleitung einer Erstlinien-ART. Übertragene und/oder erworbene Arzneimittelresistenz. Übertragung zum Zeitpunkt der Ansteckung oder aufgrund früherer (einmaliger oder mehrfacher) ARV-Exposition möglich, beispielsweise bei Frauen mit ARV-Behandlung zur Prävention der Übertragung von HIV von der Mutter auf das Kind, bei Patienten nach Präexpositionsprophylaxe oder bei Patienten mit erneuter Einleitung einer Erstlinien-ART nach einer Therapieunterbrechung ohne dokumentiertes virologisches Versagen.
ART: antiretrovirale Therapie; ARV: antiretrovirales Medikament; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIVDR: HIV-Arzneimittelresistenz (HIV drug resistance); WHO: Weltgesundheitsorganisation		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Entwicklung von Arzneimittelresistenzen**

HIV-Arzneimittelresistenz entsteht durch eine Veränderung (Mutation) in der genetischen Struktur von HIV, die sich auf die Fähigkeit eines bestimmten Medikaments oder einer bestimmten Kombination von Medikamenten zur Blockade der Virusreplikation auswirkt. Alle gegenwärtig eingesetzten antiretroviralen Arzneistoffe, einschließlich der neueren Substanzklassen, können durch das Auftreten resistenter Viren teilweise oder vollständig inaktiv werden.

Da die Replikation durch reverse Transkription des Virusgenoms eine hohe Fehlerrate aufweist, kommt es zu einer hohen Rate genetisch unterschiedlicher Viren, die potenziell mehrere Resistenzen tragen. Einen weiteren Mutationsmechanismus kann eine insuffiziente Hemmung des APOBEC-Enzyms („apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like“, eine Familie evolutionär erhaltener Cytidineaminasen) darstellen, die während der reversen Transkription zu einer zunehmenden G-zu-A-Hypermutation führt. Eine entsprechend hypermutierte provirale DNA weist in der Regel eine typische Änderung der Aminosäuren an bestimmten Resistenzpositionen auf, z. B. im Reverse-Transkriptase (RT)-Gen E138K, M184I oder M230I. Die Hypermutation von TGG zu TGA/TAA/TAG kann die Entwicklung von Stopcodons fördern, die replikationsinkompetente Viren hervorbringt.

Da ständig neue Varianten des Virus entstehen, werden durch den Einsatz antiretroviraler Medikamente resistenzrelevante Mutanten bevorzugt. Unter einer antiretroviralen Therapie haben Viren mit einer oder mehreren erfolgreichen Mutationen gegenüber dem Wildtyp-Virus, d. h. dem natürlich vorkommenden, nicht-mutierten Virusstamm, einen selektiven Vorteil. Zur Minimierung von Virusvarianten und nachfolgender Resistenzentwicklung wird daher unabhängig von der CD4-Zellzahl ein früher Therapiebeginn empfohlen.

Die Resistenzmechanismen unterscheiden sich zwischen den antiretroviralen Substanzklassen und sind in Tabelle 1-11 zusammengefasst.

Tabelle 1-11: Resistenzmechanismen antiretroviraler Substanzklassen

Arzneimittelklasse	Resistenzmechanismus
<b>Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)</b>	Drei Resistenzmechanismen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vermittelt durch Mutationen, welche die Rate der hydrolytischen Entfernung (Pyrophosphorolyse) der zum Kettenabbruch führenden NRTI erhöhen, was eine Fortführung der DNA-Synthese ermöglicht.</li> <li>2. Vermittelt durch Mutationen, die dem Enzym Reverse Transkriptase erlauben, NRTI zu diskriminieren und damit deren Einbau in die Primer-DNA-Kette zu verhindern.</li> <li>3. Erinnert an den Inokulum-Effekt in der Bakteriologie.</li> </ol>
<b>Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)</b>	Mutationen an der NNRTI-bindenden Stelle des RT reduzieren die Affinität der Inhibitoren und führen daher ebenfalls zu einem Verlust der Wirksamkeit. Bei NNRTI der 1. Generation verursacht eine Mutation häufig eine vollständige Resistenz, während Mutationen bei NNRTI der 2. Generation oft nur zu Teilresistenzen führen.
<b>Protease-Inhibitor (PI)</b>	Resistenzmutationen im Protease-Gen werden in „schwerwiegend“ oder „geringfügig“ unterteilt:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittelklasse	Resistenzmechanismus
	Schwerwiegende Mutationen im Protease-Gen sind als solche definiert, die bei Anwesenheit des Medikaments einen primären selektiven Vorteil bieten oder welche die Empfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel erheblich reduzieren. Diese Mutationen sind meist die primären Kontaktreste für die Arzneimittelbindung und können ebenfalls mit einer Herabsetzung des virologischen Ansprechens auf die Therapie assoziiert sein. Geringfügige Mutationen treten im Allgemeinen später auf als schwerwiegende Mutationen und haben für sich genommen keinen substanziellen Effekt auf den Phänotyp. Sie können die Replikation von Viren mit schwerwiegenden Mutationen verstärken.
<b>Integrase-Inhibitor (INSTI)</b>	Resistenzen treten durch Selektion bestimmter Schlüsselmutationen im Integrasegen auf. Der Strangtransfer sowie die Prozesse am 3' Ende könnten betroffen sein. Es wurden verschiedene Resistenzmuster beschrieben. Die Akkumulation zusätzlicher Mutationen führt zu einer weiteren Abnahme der Empfindlichkeit.
<b>Entry-Inhibitoren</b>	Signalwege, die zu Resistenz gegen Entry-Inhibitoren führen, unterscheiden sich erheblich von denen, die eine Resistenz gegen andere aktuell gebräuchliche antiretrovirale Arzneistoffe auslösen; deshalb ist eine Kreuzresistenz zwischen Entry-Inhibitoren und anderen antiretroviralen Arzneimittelklassen nicht zu erwarten.
DNA: Desoxyribonukleinsäure; INSTI: Integrase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RT: Reverse-Transkriptase	

**Risikofaktoren für Arzneimittelresistenz bei HIV**

Für die erworbene HIVDR bestehen mehrere Risikofaktoren. Dazu zählen eine nicht optimale Adhärenz (z. B. wegen Nebenwirkungen der ART), aufeinanderfolgende Therapieregime mit verminderter Wirksamkeit und Probleme der Pharmakokinetik, die sich aus Arzneimittelwechselwirkungen mit antiviralen Medikamenten oder anderer Begleitmedikation ergeben können. Eine hohe Plasma-Viruslast zu Beginn und eine nicht optimale Adhärenz sind wichtige Prädiktoren für die antiretrovirale Resistenz.

**Multiresistenz (Multi-Drug-Resistance, MDR)**

Multiresistenz ist meist als Vorliegen einer genotypischen oder phänotypischen Resistenz gegenüber drei oder mehr ARV-Klassen definiert. Neben den herkömmlichen ARV-Klassen NRTI, NNRTI und PI umfasst Multiresistenz seit kurzem auch die Klasse der INSTI. Der Begriff Multiresistenz wird häufig synonym zu dem Begriff „Dreiklassen-Resistenz“ verwendet. Multiresistenz stellt in der Ära der hochaktiven antiretroviralen Therapie eine große Herausforderung dar, da es aufgrund begrenzter Therapieoptionen zu virologischem Versagen kommen kann.

Generell nimmt die Anzahl der Patienten mit Multiresistenz ab, da vor allem Patienten mit Mono- oder Dualtherapien in den 1990-er Jahren betroffen sind.

Patienten mit Multiresistenz weisen recht verschiedenartige Charakteristika in Hinblick auf die individuelle ART-Vorgeschichte und das Resistenzprofil auf. Die Patientenpopulation ist selten homogen. Die Konzeption von Studien kann daher erschwert sein und vorliegende

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Evidenzdaten aus Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit lassen möglicherweise keine eindeutigen Schlüsse zu.

Im Kontext der aktuellen Arzneimittelinnovationen besteht das therapeutische Ziel bei Patienten mit Multiresistenz weiterhin in einer Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze.

**Zielpopulation**

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.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

**Therapieoptionen für Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion**

Der Zugang zu verschiedenen antiretroviralen Arzneistoffen und Arzneimittelklassen hat die Gesundheit von HIV-1-Patienten verbessert, da durch die Suppression der Virusreplikation und die geförderte Wiederherstellung der CD4+-Zellzahl eine Verzögerung der Krankheitsprogression bewirkt werden konnte. Allerdings ist die antiretrovirale Therapie bereits seit Einführung des ersten antiretroviralen Arzneimittels durch die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen erschwert worden. Arzneimittelresistenztests (genotypischer und/oder phänotypischer Art) sind ein integraler Bestandteil des klinischen Managements von HIV-Patienten und erleichtern nicht nur Behandlungsentscheidungen für einzelne Patienten, sondern fördern auch die Entwicklung neuer Medikamente und neuartiger Substanzklassen zur Bekämpfung arzneimittelresistenter Viren, die bei früheren Therapien entstanden sind. Arzneimittelresistenz ist eines der Schlüsselprobleme bei der Behandlung von HIV-1-Langzeitinfizierten. Aufgrund von Kreuzresistenzmustern innerhalb der Substanzklassen kann sich bei einigen Patienten, insbesondere bei ausgedehnter antiretroviraler Behandlung und mehrfachem Therapieversagen, eine breite Resistenz gegenüber antiretroviralen Substanzklassen entwickeln. Die Prävalenz multiresistenter HIV-1-Infektionen ist in den letzten 15 bis 20 Jahren zwar zurückgegangen, es besteht aber bei Patienten mit multiresistentem HIV-1, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann, die Gefahr des Therapieversagens und einer sich daraus ergebenden Verschlechterung des Behandlungsergebnisses. Die Konzeption eines praktikablen Therapieregimes ist daher in der Patientenpopulation mit Multiresistenzen nach wie vor eine der größten Herausforderungen, denen Ärzte bei der HIV-Behandlung heute gegenüberstehen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zu empfohlenen Behandlungsansätzen bei eingeschränkten Therapieoptionen, wie es bei Patienten mit Multiresistenz der Fall ist, gibt es nur begrenzte Evidenzdaten. Eine Zusammenfassung nationaler und internationaler Leitlinienempfehlungen ist in Tabelle 1-12 dargestellt.

Tabelle 1-12: Behandlungsempfehlungen bei Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann

Leitlinie	Empfehlung
Deutsche AIDS-Gesellschaft 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieumstellung bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen mit dem Ziel, die Plasmavirämie dauerhaft auf unter 50 Kopien/ml zu reduzieren.</li> <li>• Bei Adhärenzproblemen kann eine Vereinfachung des Therapieregimes erwogen werden. Außerdem kann die Umstellung auf einen Proteaseinhibitor sinnvoll sein, um dem Risiko einer Resistenzentwicklung infolge unzureichender Adhärenz mit Kombinationspräparaten, die NNRTI, Elvitegravir oder Raltegravir enthalten, vorzubeugen.</li> <li>• Wenn eine vollständige virologische Suppression nicht möglich ist, kann eine Fortsetzung der nicht vollständig wirksamen ART eine Option darstellen. Resistenzmutationen könnten jedoch weiter akkumulieren. Eine Therapieoptimierung ist deshalb in jedem Falle vorzuziehen.</li> </ul>
European AIDS Clinical Society 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzuwenden sind mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Medikamente in einem neuen Regime (einschließlich Wirkstoffen aus zuvor bereits verwendeten Substanzklassen) anhand der in aktuellen und früheren genotypischen Analysen aufgezeigten Resistenzmutationen.</li> <li>• Jedes Regime sollte gemäß genotypischer Beurteilung zumindest einen vollständig aktiven geboosteten Protease-Inhibitor (z. B. Darunavir/Ritonavir) plus ein Medikament aus einer zuvor nicht eingesetzten Substanzklasse enthalten, z. B. einen Integrase-Strang-Transfer-Inhibitor (INSTI), Fusionsinhibitor (FI) oder CCR5-Antagonisten (wenn im Tropismustest nur R5-Virus nachgewiesen wurde) oder einen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI; z. B. Etravirin). Alternativ kann ein Regime mit Dolutegravir (wenn vollständig aktiv) plus zwei NRTI-Medikamente (mindestens eins davon vollständig aktiv) zusammengestellt werden.</li> <li>• Bei begrenzten Optionen sind Prüfpräparate und neue Medikamente zu erwägen, vorzugsweise in klinischen Prüfungen (eine funktionelle Monotherapie soll jedoch vermieden werden). Zu den neuen Medikamenten mit vielversprechenden Ergebnissen gehören der humanisierte CD4<sup>+</sup>-bindende Antikörper Ibalizumab und der Attachment-Inhibitor Fostemsavir (derzeit noch nicht von der EMA zugelassen).</li> <li>• Eine Behandlungsunterbrechung wird nicht empfohlen.</li> </ul>
British HIV Association 2016	<p>Empfehlungen für Patienten mit begrenzten oder gar keinen Therapieoptionen, wenn ein vollständig supprimierendes Therapieregime nicht zusammengestellt werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugang zu neueren Wirkstoffen über klinische Prüfungen, erweiterter Zugang und benannte individuelle Programme.</li> <li>• Auf Einzelfallbasis ist zu erwägen, ob mit dem Einschluss von NRTI-</li> </ul>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leitlinie	Empfehlung
	<p>Medikamenten, die im genotypischen Test eine reduzierte Aktivität gezeigt haben, eine zusätzliche antivirale Wirkung erzielt werden kann. Das kann in Situationen, wenn die Zusammenstellung eines Regimes mit drei vollständig aktiven Medikamenten einschließlich eines geboosteten Protease-Inhibitors erschwert ist, durchaus der Fall sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Absetzung oder Unterbrechung der ART.</li> <li>• Kein Zusatz eines einzelnen, vollständig aktiven antiretroviralen Medikaments wegen des Risikos weiterer Resistenzen.</li> <li>• Keine Anwendung von Maraviroc zur Steigerung der CD4-Zellzahl bei Hinweis auf X4 oder dualtropes Virus.</li> <li>• Bei Dreiklassen-Versagen sollte Darunavir, wenn es als geboosteter Protease-Inhibitor fungiert, zweimal täglich zusammen mit Ritonavir verabreicht werden.</li> <li>• Bei Dreiklassen-Versagen und selektiver Integraseresistenz gegen Raltegravir/ Elvitegravir sollte Dolutegravir zweimal täglich in ein neues Therapieregime einbezogen werden, wenn das Hintergrundregime mindestens einen vollständig aktiven Arzneistoff enthält.</li> </ul>
Department of Health and Human Services 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Therapieziel bei ART-vorbehandelten Patienten mit Arzneimittelresistenz, bei denen ein virologisches Versagen eintritt, ist die Herausbildung einer Virussuppression (z. B. HIV-RNA-Spiegel unterhalb der unteren Nachweisgrenze der aktuell verwendeten Assays).</li> <li>• Ein neues Regime sollte mindestens zwei, vorzugsweise drei vollständig aktive Arzneistoffe enthalten. „Vollständig aktiv“ ist ein Arzneistoff, der angesichts der ART-Vorgeschichte des Patienten sowie aktueller und früherer Testergebnisse zur Arzneimittelresistenz voraussichtlich eine uneingeschränkte Aktivität aufweist. Ein vollständig aktiver Arzneistoff kann auch einen neuartigen Wirkmechanismus aufweisen.</li> <li>• Der Zusatz eines antiretroviralen Einzelwirkstoffs zu einem virologisch versagenden Regime wird im Allgemeinen nicht empfohlen, da dies das Risiko einer Entwicklung von Resistenzen gegenüber allen Medikamenten in dem Regime birgt.</li> <li>• Bei einigen intensiv ART-vorbehandelten Patienten mit umfassender Arzneimittelresistenz ist eine maximale Virussuppression unter Umständen nicht möglich. In diesem Fall sollte die antiretrovirale Behandlung mit Therapieregimen fortgesetzt werden, die auf eine Minimierung der Toxizität, Aufrechterhaltung der CD4-Zellzahl und Verzögerung der klinischen Progression ausgelegt sind.</li> <li>• Patienten mit andauernder nachweisbarer Virämie, für die keine ausreichenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, um ein vollständig supprimierendes Regime zusammenzustellen, können Kandidaten für den kürzlich zugelassenen CD4-Post-Attachment-Inhibitor Ibalizumab sein.</li> <li>• Wenn bei einem Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion kein praktikables supprimierendes Regime zusammengestellt werden kann, sollte ärztlicherseits ein Einschluss des Patienten in eine klinische Studie zu Prüfpräparaten oder die Kontaktaufnahme mit pharmazeutischen Unternehmen, die Prüfpräparate zur Verfügung stellen könnten, erwogen werden.</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leitlinie	Empfehlung
International Antiviral Society-USA-Forum 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologisches Versagen sollte dokumentiert werden. Bei festgestellter Resistenz wird eine unverzügliche Umstellung auf ein anderes aktives Therapieregime empfohlen, wobei die Ergebnisse aktueller und früherer Resistenztests heranzuziehen sind, um eine Akkumulation weiterer Resistenzmutationen zu verhindern.</li> <li>• Nach einem Versagen der Initialtherapie mit einem NNRTI werden Dolutegravir plus zwei NRTI-Substanzen (mit mindestens einem gemäß Genotyp aktiven Medikament) empfohlen.</li> <li>• Bei Versagen eines Initialregimes mit INSTI-Substanzen werden ein geboosteter Protease-Inhibitor plus zwei NRTI-Substanzen (mit mindestens einem aktiven NRTI-Medikament) empfohlen.</li> <li>• Dolutegravir plus mindestens ein anderer vollständig aktiver Arzneistoff können bei Resistenz gegenüber Raltegravir oder Elvitegravir effektiv sein.</li> <li>• Der Zusatz eines aktiven Einzelwirkstoffs zu einem versagenden Therapieregime wird nicht empfohlen.</li> <li>• Bei Mehrklassenresistenz sollte das nächste Regime mit Medikamenten aus neuen Substanzklassen zusammengestellt werden (falls verfügbar).</li> <li>• Bei virologischem Versagen mit komplexerer Therapiegeschichte wird die Behandlung mit mindestens zwei vollständig aktiven Medikamenten aus unterschiedlichen antiretroviralen Substanzklassen empfohlen.</li> <li>• Ibalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD4, der den Eintritt des HI-Virus in die Zelle über die CD4-Bindung hemmt, wirkt gegen CCR5- und CXCR4-trope HIV-Isolate und kann möglicherweise bei Patienten mit Mehrklassenresistenz als vollständig aktiver Arzneistoff eingesetzt werden.</li> </ul>
<p>ART: Antiretrovirale Therapie; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5; CD4: Cluster of Differentiation 4; CXCR4: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4; EMA: European Medicines Agency; FI: Fusionsinhibitor; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INSTI: Integrase-Inhibitor; ml: Milliliter; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure</p>	

Aktuell gibt es keine eindeutige Empfehlung für eine bestimmte antiretrovirale Substanz oder Substanzkombination bei der Behandlung von Patienten mit Multiresistenz, bei denen eine maximale Virussuppression aufgrund fehlender alternativer Therapieoptionen womöglich schwer zu erreichen ist. Laut Leitlinien wird die Anwendung von mindestens zwei und vorzugsweise drei aktiven Arzneistoffen in einem neuen Therapieregime (einschließlich aktiven Medikamenten aus zuvor bereits eingesetzten Substanzklassen) anhand der Testergebnisse zur Virusresistenz dringend empfohlen. Das sollte die Immunfunktion aufrechterhalten, die klinische Progression verlangsamen und das Risiko für die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Substanzklassen, die eine neue, effektive medikamentöse Therapie darstellen könnten, minimieren. Die Anwendung von Wirkstoffen als Monotherapie sollte bei Patienten mit nachgewiesenen Resistenzen vermieden werden. In der Praxis verbleibt die Wahl des Therapieregimes bei multiresistenten HIV-1-Infektionen im ärztlichen Ermessen. Behandlungsstandard ist die Wahl

einer optimalen Basistherapie mit antiretroviralen Medikamenten anhand individueller Faktoren, einschließlich der Therapiegeschichte des Patienten und der Testergebnisse zur Virusresistenz.

Ibalizumab wird bei Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion und andauernder nachweisbarer Virämie empfohlen, für die keine ausreichenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, um ein vollständig supprimierendes Regime zusammenzustellen. In der aktuellen Fassung der European AIDS Clinical Society (EACS)-Leitlinie von 2019 wird Ibalizumab als neues Medikament mit vielversprechenden Ergebnissen beim Management von virologischem Versagen empfohlen. Ibalizumab hat am 16. September 2019 die Marktzulassung erhalten. Diese ist in der gesamten Europäischen Union gültig. In der kommenden Fassung der EACS-Leitlinie wird Ibalizumab daher höchstwahrscheinlich als zugelassenes, vollständig aktives Medikament bei multiresistentem HIV-1 aufgeführt sein. Patienten mit andauernder nachweisbarer Virämie, für die keine ausreichenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen, um ein vollständig supprimierendes Regime zusammenzustellen, können auch Kandidaten für klinische Studien zu Prüfpräparaten sein.

Es besteht ein dringender Bedarf nach neuen antiretroviralen Medikamenten mit genau umschriebenen Wirkmechanismen, um wirksame Therapieregime zusammenzustellen, mit denen bei Patienten mit multiresistentem HIV-1 und Versagen der aktuellen antiretroviralen Behandlung die Virusreplikation effektiv supprimiert und die zelluläre Immunantwort wiederhergestellt werden kann.

### **Wirksamkeit von Ibalizumab bei multiresistentem HIV-1**

Ibalizumab (Trogarzo<sup>®</sup>) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper (MAK). Es ist der erste MAK für die Behandlung von HIV-1-Infektionen und zur Anwendung in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten bei Patienten bestimmt, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann. Ibalizumab ist ein langwirksames ARV mit neuartigem Wirkmechanismus: Es handelt sich um einen auf CD4 ausgerichteten Post-Attachment-HIV-1-Inhibitor ohne bekannte überlappende Resistenz. Durch den Ansatz am Eintritt des HIV-1 vor der Bindung an den Co-Rezeptor und der Fusion mit der Zellmembran weist Ibalizumab unabhängig vom Co-Rezeptor-Tropismus eine breite antivirale Wirkung gegen genetisch verschiedene HIV-1-Isolate auf. Darüber hinaus beeinträchtigt es offenbar nicht die MHC-II-vermittelte Immunität. Ibalizumab wird durch intravenöse Infusion verabreicht. Sein günstiges pharmakokinetisches Profil ermöglicht Dosierungsintervalle von 2 Wochen.

In einer Phase-III-Studie (TMB-301) erhielten Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion Ibalizumab in Kombination mit optimierter Basistherapie. Insgesamt 31 Patienten schlossen die Studie ab. Vierzig Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die mittlere Viruslast und die mittlere CD4-Zellzahl bei Baseline betragen  $4,5 \log_{10}$  Kopien/ml bzw. 150 Zellen/ $\mu$ l. 68 % der Patienten hatten weniger als 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l. Die mediane Dauer der HIV-Infektion betrug 23 Jahre (Bereich 2 – 30). Zusätzlich zu der für den Studieneinschluss erforderlichen Dreiklassenresistenz hatten 85 % der Patienten eine dokumentierte Resistenz gegen alle

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Medikamente in mindestens einer Klasse, 73 % gegen alle Medikamente in mindestens zwei Klassen und 50 % hatten eine Resistenz gegen alle Medikamente in mindestens drei Klassen. Nach einer 7-tägigen funktionellen Monotherapie mit Ibalizumab sank die Viruslast bei 33 der 40 Patienten (83 %) um  $\geq 0,5 \log_{10}$  Kopien/ml gegenüber Baseline; der mittlere Abfall der Viruslast lag bei  $1,1 \log_{10}$  Kopien/ml. Die mediane Viruslast betrug 2.690 Kopien/ml, was einer Reduktion um 92 % gegenüber Baseline (35.350 Kopien/ml) entspricht. An Tag 14 wurde eine optimierte Basistherapie eingeleitet, die alle zwei Wochen bis Woche 25 mit Ibalizumab als Erhaltungsdosis fortgesetzt wurde. In Woche 25 lag die Viruslast bei 43 % der Patienten, die Ibalizumab plus OBR erhalten hatten, bei  $< 50$  Kopien/ml; 50 % der Patienten hatten eine Viruslast von  $< 200$  Kopien/ml. Die mediane Viruslast betrug 144 Kopien/ml in Woche 25. Die mittlere CD4-Zellzahl stieg von 150 Zellen/ $\mu$ l bei Baseline (Messung bei 40 Patienten) auf 240 Zellen/ $\mu$ l (Messung bei 27 Patienten). Der Anstieg der CD4-Zellzahl war bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl von weniger als 50 Zellen/ $\mu$ l zu Baseline zahlenmäßig geringer. Da Ibalizumab ein nicht-kompetitiver Post-Attachment-Inhibitor ist, kann die verringerte Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab durch eine Abnahme der maximalen prozentualen Inhibition (MPI) definiert werden. Bei 9 von 10 Patienten mit virologischem Versagen ( $n = 7$ ) oder Virus-Rebound ( $n = 3$ ) ergab die in-vitro-Testung eine niedrigere Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab als bei Baseline. Ein Vergleich der Ausgangssequenzen auf Basis der MPI ergab keine gp120-Aminosäuresubstitutionen, die mit einer niedrigeren MPI oder einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab korrelierten. Eine Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab wurde mit dem Verlust oder der Verschiebung der Glykosylierung in der V5-Schleife von Env gp120 in Verbindung gebracht. Bei 8 von 9 Patienten war der Verlust der potentiellen N-Glykosylierungsstellen (potential N-linked glycosylation sites, PNGS) in der V5-Schleife von HIV-1 gp120 die primäre genetische Veränderung, die mit einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber Ibalizumab assoziiert war. Diese Veränderungen im PNGS beeinflussen die Bindung von Ibalizumab an sein zelluläres Ziel nicht, und es können immer noch Arzneimittelsättigungswerte ähnlich dem Wildtyp-Virus erreicht werden, und in dieser Situation bleibt Ibalizumab gegen das Virus teilweise aktiv. Hervorzuheben ist, dass bei virologischem Versagen die MPI von Ibalizumab über 46 % (Median 55 %) liegt, was seinen Nutzen trotz einer Verringerung der Aktivität unterstreicht. So war beispielsweise ein Patient mit virologischem Versagen an Tag 21 in Woche 96 nicht mehr virämisch. In Bezug auf Sicherheitsergebnisse zeigte sich eine gute Verträglichkeit von Ibalizumab; häufigstes unerwünschtes Ereignis war Diarrhoe (bei 20 % der Patienten). Es wurden keine Fälle von Hepatotoxizität, Krebs mit Verdacht auf Zusammenhang zu Ibalizumab, Reaktionen an der Infusionsstelle oder Entwicklung von Antikörpern gegen Ibalizumab berichtet. Bei einem Patienten kam es zu einem schweren unerwünschten Ereignis, das als mit der Ibalizumab-Therapie zusammenhängend gewertet wurde.

Patienten, die die 25-wöchige Phase-III-Studie TMB-301 in den USA und in Puerto Rico abgeschlossen hatten, konnten in das erweiterte Zugangsprogramm TMB-311 aufgenommen werden. Dies traf insgesamt auf 27 von 31 Patienten zu, die die Studie TMB-301 abschlossen. Im erweiterten Zugangsprogramm erhielten die Patienten bis Woche 96 weiterhin 800 Milligramm (mg) Ibalizumab alle 2 Wochen. 22 von 27 Patienten schlossen die Behandlung bis zu 96 Wochen ab. Von  $n = 15$  Patienten mit einer viralen Suppression in Woche 25 in

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studie TMB-301. Zu Woche 96 hatten 16 (59%) der Patienten, die in die Studie TMB-311 eingegangen waren, eine Viruslast  $< 50$  Kopien/ml mit einem medianen Abfall der Viruslast von  $2,8 \log_{10}$  zu Woche 96. Zwischen Woche 25 und 96 wurden keine Sicherheitsrisiken beobachtet.

### Schlussfolgerung

Ibalizumab ist der erste monoklonale Antikörper für die Behandlung von HIV-1. Es beruht auf einem einzigartigen Wirkmechanismus, bei dem das Eindringen von HIV-1 durch nichtkompetitive Bindung an CD4 blockiert wird. Bei resistenzbedingtem Therapieversagen bietet Ibalizumab in Kombination mit einem oder mehreren anderen antiretroviralen Medikamenten die Möglichkeit, ein Therapieregime zur Suppression der Viruslast zusammenzustellen und einen funktionellen Immunstatus aufrechtzuerhalten. Ibalizumab weist unabhängig vom Co-Rezeptor-Tropismus eine starke antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum an HIV-1-Isolaten auf. Darüber hinaus hat es eine lange Halbwertszeit, die zu einer niedrigen Dosierungsfrequenz führt. Sein günstiges Sicherheitsprofil ermöglicht, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass keine Arzneimittelwechselwirkungen bekannt sind, die Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie und bietet damit einen zusätzlichen synergistischen Effekt bei Mehrfachtherapien.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	51 – 113
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	Nicht quantifizierbar	51 – 113
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	Erstes Jahr: 129.024,73 € Weitere Jahre: 122.113,42 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ		

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	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.	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.	Erstes Jahr: 137.445,59 €– 191.115,25 € Weitere Jahre: 130.562,95 €– 182.443,94 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ</p>				



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Ibalizumab ist ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt. Ibalizumab ist als intravenöse Infusion zu verabreichen. Ibalizumab ist nicht als intravenöse Schnellinjektion oder als intravenöse Bolusinjektion zu verabreichen. Die empfohlene Dosis Ibalizumab besteht aus einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 2000 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 800 mg alle 2 Wochen. Wenn der behandelnde Arzt bestimmt, dass im Hinblick auf die Reduzierung der Viruslast kein zusätzlicher klinischer Nutzen für den Patienten besteht, ist das Absetzen der Behandlung mit Ibalizumab in Erwägung zu ziehen. Wenn eine Erhaltungsdosis (800 mg) Ibalizumab um 3 Tage oder länger über den geplanten Dosierungstag hinaus versäumt wird, ist so früh wie möglich eine Aufsättigungsdosis (2000 mg) zu verabreichen. Die Dauer der ersten Infusion (Aufsättigungsdosis) sollte mindestens 30 Minuten betragen. Wenn keine infusionsbedingten Nebenwirkungen aufgetreten sind, kann die Dauer der nachfolgenden Infusionen (Erhaltungsdosen) auf mindestens 15 Minuten reduziert werden. Nach Abschluss der Infusion mit 30 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung spülen. Alle Patienten müssen mindestens bei der ersten Infusion während und über einen Zeitraum von 1 Stunde nach Abschluss der Verabreichung von Ibalizumab beobachtet werden. Wenn eine Reaktion auftritt, ist die Infusion abzusetzen und geeignete medizinische Therapien sind anzuwenden. Ein prophylaktisches Arzneimittel vor jeder Infusion ist nicht erforderlich. Wenn beim Patienten keine infusionsbedingten Nebenwirkungen auftreten, kann die Beobachtungszeit nach der Infusion anschließend auf 15 Minuten reduziert werden. Anschließend ist die Gabe der Erhaltungsdosis (800 mg) alle 2 Wochen wiederaufzunehmen.

Es wird empfohlen, dass gebärfähige Frauen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Humanes Immunglobulin (IgG) ist bekanntermaßen plazentagängig und geht während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über und sinkt kurz danach auf geringe Konzentrationen ab. Die Anwendung von Ibalizumab während der Schwangerschaft und während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

**Informationen zum Risikomanagementplan (RMP)**

Im RMP zu Ibalizumab wurden keine wichtigen Risiken genannt. Als wichtiges potenzielles Risiko wurde das Inflammatorisches Immunkonstitutions-Syndrom (IRIS) angeführt. Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen oder die mehr als Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten erfordern.

Für die Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen, bei geriatrischen Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren liegen keine Daten vor. Ebenso fehlen Daten zur Langzeitsicherheit.