

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Ibalizumab (Trogarzo<sup>®</sup>)*

Theratechnologies Europe Limited

### **Modul 3 A**

*Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

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>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: HIV-Infektionsstadium nach CDC-Klassifikation von 2008.....	15
Tabelle 3-2: HIVDR-Kategorien der WHO .....	18
Tabelle 3-3: Resistenzmechanismen antiretroviraler Substanzklassen .....	19
Tabelle 3-4: Behandlungsempfehlungen bei Patienten mit multiresistenter HIV-1- Infektion, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann.....	21
Tabelle 3-5: Geschätzte jährliche Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infizierten in Deutschland 2015-2020.....	28
Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen innerhalb der nächsten fünf Jahre .....	29
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	59
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-17: Sicherheitsbedenken .....	72
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	73
Tabelle 3-19: Übersicht der erforderlichen Post-Zulassungs-Studien .....	73
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	76

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Hoffmann und Rockstroh 2018) .....	13
Abbildung 3-2: Ableitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind (Schätzwerte für 2020). .....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAP	Apothekenabgabepreis
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immune deficiency syndrome)
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
APOBEC	apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretroviral bzw. antiretrovirales Medikament
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
cART	antiretroviralen Kombinationstherapie
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
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DDD	Definierte Tagesdosis
DHHS	Department of Health and Human Services
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fusionsinhibitor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
g	Gramm
gp	Glykoprotein

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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)
HLA	Humane Leukozytenantigene
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale Hemmkonzentration
INSTI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
MAK	Monoklonaler Antikörper
MDR	Multiresistenz (Multi-drug-resistance)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MPI	Maximale prozentuale Inhibition
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OBR	Optimierte Basistherapie (Optimized background regimen)
PAES	Post-authorisation efficacy Study
PI	Protease-Inhibitor
PNGS	Potentielle N-Glykosylierungsstelle (Potential N-linked glycosylation site)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse-Transkriptase
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	Dreiklassen-Resistenz (Triple-class resistance)
TCVF	Virologisches Dreiklassen-Versagen (Triple-class virologic failure)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde Ibalizumab (Trogarzo<sup>®</sup>) durch die Europäische Kommission am 26.09.2019 europaweit zugelassen (EC 2019). Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet wie folgt: „Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer

multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann [...]” (EMA 2020).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde am 07.08.2020 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch nach §8 Absatz 1 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) definiert (G-BA 2019):

„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.“

Auf Grundlage von Leitlinienempfehlungen sollte ein antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Substanzen beinhalten (BHIVA 2016; DAIG 2019; EACS 2019; Saag et al. 2018). 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.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 07.08.2019 fand ein Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 AM-NutzenV mit dem G-BA zur Bestimmung der zVT statt (Beratungsanforderung 2019-B-127) (G-BA 2019). 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, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.“

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA mit der Nummer 2019-B-127 wurde als Quelle für diesen Abschnitt verwendet (G-BA 2019). Weitere Informationen zum Zulassungsdatum und dem Anwendungsgebiet von Ibalizumab wurden dem Unionsregister für Humanarzneimittel (EC 2019) und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ibalizumab (EMA 2020) entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. British HIV Association (BHIVA) 2016. *BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)*. Verfügbar unter: <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgiI/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>, abgerufen am: 02.04.2019.
2. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) 2019. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV Infektion: S2K Version 8, Stand: 10.04.2019; AWMF-Register-Nr.: 055-001*. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>, abgerufen am: 30.06.2020.
3. European AIDS Clinical Society (EACS) 2019. *Guidelines Version 10.0 November 2019*. Verfügbar unter: [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf), abgerufen am: 24.01.2020.
4. European Commission (EC) 2019. *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 26.9.2019 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for „Trogarzo - ibalizumab“, a medicinal product for human use: C(2019) 7055 final*. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190926145804/dec\\_145804\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190926145804/dec_145804_en.pdf), abgerufen am: 08.07.2020.
5. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trogarzo (Ibalizumab)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 09.07.2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Data on file*.
7. Saag M. S., Benson C. A., Gandhi R. T., Hoy J. F., Landovitz R. J., Mugavero M. J., Sax P. E., Smith D. M., Thompson M. A., Buchbinder S. P., Del Rio C., Eron J. J., Fätkenheuer G., Günthard H. F., Molina J.-M., Jacobsen D. M., Volberding P. A. und Antiviral Society-USA Panel 2018. *Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel*. JAMA 320 (4), S. 379–396.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### 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 ( $IC_{50} \leq 0.152 \mu\text{g/ml}$ ). Auf globaler Ebene kommt der HIV-1-Typ häufiger vor und verursacht die meisten HIV-Infektionen weltweit (Hoffmann und Rockstroh 2018). 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  $CD4^+$ (Cluster of Differentiation 4 positive)-Zellen. Das Hüllprotein des Virus, Glykoprotein 120 (gp120), bindet an das  $CD4$ -Molekül auf der Zelloberfläche (Kahn und Walker 1998). HIV-1-Virusstämme können entsprechend dem Co-Rezeptor-Tropismus danach unterteilt werden, welchen Co-Rezeptor sie zum Eindringen in die Wirtszelle nutzen: CCR5 (CCR5-trop), CXCR4 (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 (Wilens et al. 2012).

HIV-1-infizierte Zellen fusionieren mit anderen  $CD4^+$ -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 (Kahn und Walker 1998). 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-Ribonukleinsäure (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 (Fiebig et al. 2003; Little et al. 1999). 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 (Goujard et al. 2006).

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 (Draenert 2018).

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 (Draenert 2018).

### Verlauf der HIV-1-Infektion

Hinsichtlich der Viruslast und der CD4-Zellzahl verläuft die HIV-1-Infektion in verschiedenen Phasen (Abbildung ): (Hoffmann und Rockstroh 2018; Ward et al. 1992)

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

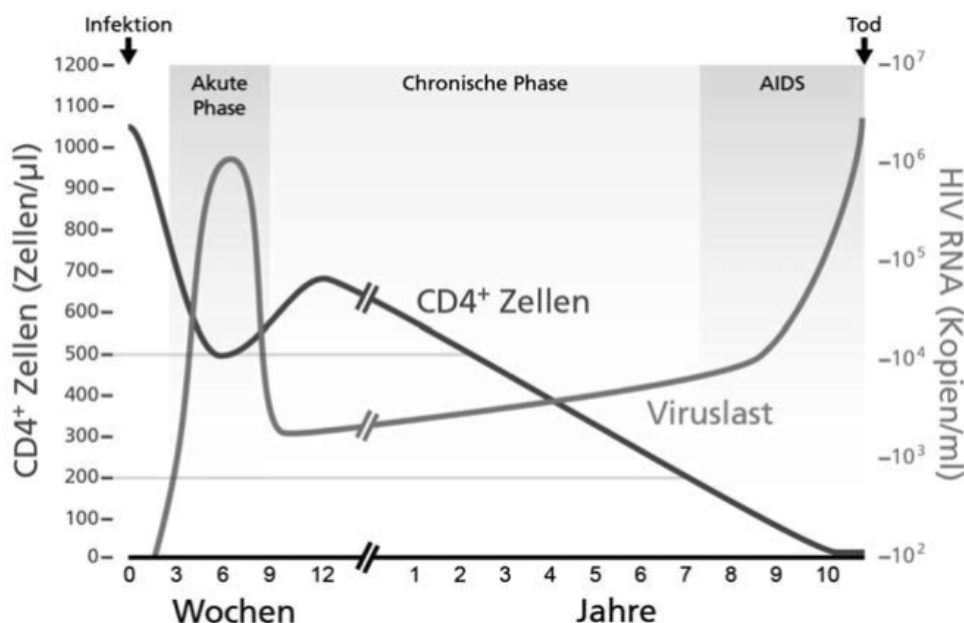


Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion (Hoffmann und Rockstroh 2018)

Abkürzungen: 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 (Hoffmann und Rockstroh 2018; Pantaleo und Fauci 1994). 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 (Hoffmann und Rockstroh 2018).

### ***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 (Ho et al. 1995; Perelson et al. 1996; Wei et al. 1995). 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 (Bacchetti und Moss 1989; Pantaleo und Fauci 1994). 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 (Gruters et al. 1990; Hazenberg et al. 2000; Pantaleo und Fauci 1994). Bei Frauen kann es außerdem zu Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikalen Dysplasien kommen (Mugo et al. 2006).

#### ***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 (Hanson et al. 1995).

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 (Lawn 2004; Morgan et al. 2002).

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 3-1) (Schneider et al. 2008). 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 (Schneider et al. 2008).

Tabelle 3-1: HIV-Infektionsstadium nach CDC-Klassifikation von 2008

Stadium	AIDS-definierende Erkrankungen	CD4-Zellen*
1	Keine	> 500/µl oder ≥ 29 %
2	Keine	200–499/µl oder 14–28 %
3	Dokumentierte AIDS-definierende Erkrankung	oder < 200/µl 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 Gesamtlmphozyten; Prozentsatz wird nur berücksichtigt, wenn absolute Anzahl nicht vorliegt  
 Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immune deficiency syndrome);  
 CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus  
 Quelle: Schneider et al. 2008 nach Hoffmann und Rockstroh 2018

### Übertragung

Eine Übertragung und damit eine Infektion mit HIV erfolgt im Wesentlichen über drei Wege (Hoffmann und Rockstroh 2018):

- 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 (Hoffmann und Rockstroh 2018).

## **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 (Hoffmann und Rockstroh 2018). Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion und dem medianen Überleben sowie der medianen Zeit bis zur Entwicklung von AIDS (Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival 2000).

### ***Geschlecht***

Die Viruslast ist bei Frauen um bis zu 41 % niedriger als bei Männern (Napravnik et al. 2002). 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 (Donnelly et al. 2005; Sterling et al. 1999; Sterling et al. 2001). Progesteron führt über die Stimulierung der Interferon-alpha-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 (Haberl 2018). Trotz der erwähnten Unterschiede ist die Krankheitsprogression zu AIDS bei Männern und Frauen vergleichbar (Sterling et al. 2001).

Weder die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien noch der G-BA unterscheiden in ihren Behandlungsempfehlungen zwischen den Geschlechtern (DAIG 2019).

## **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 (Mocroft et al. 2003). 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 (Hoffmann und Rockstroh 2018; Samji et al. 2013; Volberding und Deeks 2010). Ohne Therapie besteht bei über 90 % aller HIV-infizierten Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit, an AIDS zu sterben (Buchbinder et al. 1994; Lawn 2004; Morgan et al. 2002).

Grundsätzliche Ziele der antiretroviralen Therapie sind die Hemmung der HIV-Replikation und eine fortlaufende, dauerhafte Suppression der Viruslast (DAIG 2019):

- 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 (DAIG 2019; EACS 2019):

- 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.
- 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 (WHO 2017).

Tabelle 3-2: 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.
Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; ARV: antiretrovirales Medikament; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIVDR: HIV-Arzneimittelresistenz; WHO: Weltgesundheitsorganisation Quelle: WHO 2017		

### 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 (WHO 2017).

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 (Perelson 2002). 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 RT-Gen E138K, M184I oder M230I. Die Hypermutation von TGG zu TGA/TAA/TAG kann die Entwicklung von Stopcodons fördern, die replikationsinkompetente Viren hervorbringt (Fourati et al. 2012; Neogi et al. 2013).

Da ständig neue Varianten des Virus entstehen, werden durch den Einsatz antiretroviraler Medikamente resistenzrelevante Mutanten bevorzugt. Unter einer antiretroviralen Therapie

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

haben Viren mit einer oder mehreren erfolgreichen Mutationen gegenüber dem Wildtyp-Virus, d. h. dem natürlich vorkommenden, nicht-mutierten Virusstamm, einen selektiven Vorteil virus (Wolf und Braun 2018). Zur Minimierung von Virusvarianten und nachfolgender Resistenzentwicklung wird daher unabhängig von der CD4-Zellzahl ein früher Therapiebeginn empfohlen (DAIG 2019).

Die Resistenzmechanismen unterscheiden sich zwischen den antiretroviralen Substanzklassen und sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-3: Resistenzmechanismen antiretroviraler Substanzklassen

Arzneimittelklasse	Resistenzmechanismus
<b>Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)</b>	Drei Resistenzmechanismen (DeMendoza et al. 2002): <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 (Vingerhoets et al. 2010).
<b>Protease-Inhibitor (PI)</b>	Resistenzmutationen im Protease-Gen werden in „schwerwiegend“ oder „geringfügig“ unterteilt (Wensing et al. 2017): 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 (Jegade et al. 2008).
<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 (Bruno und Jacobson 2010; Kitchen et al. 2008; Poveda und Soriano 2006)
Abkürzungen: 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 (Jacob und Jacob 2017; Marzolini et al. 2011; Ortego et al. 2011). Eine hohe Plasma-Viruslast zu Beginn und eine nicht optimale Adhärenz sind wichtige Prädiktoren für die antiretrovirale Resistenz (Harrigan et al. 2005).

### **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 (HAART) 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 (Hoffmann und Rockstroh 2018).

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 Evidenzdaten aus Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit lassen möglicherweise keine eindeutigen Schlüsse zu (Hoffmann und Rockstroh 2018).

Im Kontext der aktuellen Arzneimittelinnovationen besteht das therapeutische Ziel bei Patienten mit Multiresistenz weiterhin in einer Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze (DHHS 2019; EACS 2019; Youle et al. 2006).

### **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.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

## 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 (Bradley et al. 2016). 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 (Zazzi et al. 2018). 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 (Emu et al. 2018; Imaz et al. 2011).

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 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Behandlungsempfehlungen bei Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann

Leitlinie	Empfehlung
DAIG 2019 (DAIG 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 antiretroviralen Therapie (ART) eine Option darstellen. Resistenzmutationen könnten jedoch weiter akkumulieren. Eine Therapieoptimierung ist deshalb in jedem Falle vorzuziehen.</li> </ul>
EACS 2019 (EACS 2019)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzuwenden sind mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Medikamente in einem neuen Regime (einschließlich Wirkstoffen)</li> </ul>

Leitlinie	Empfehlung
	<p>aus zuvor bereits verwendeten Substanzklassen) anhand der in aktuellen und früheren genotypischen Analysen aufgezeigten Resistenzmutationen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>
<p>BHIVA 2016 (Waters et al. 2016)</p>	<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-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.</li> <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>
<p>DHHS 2019 (DHHS 2019)</p>	<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</li> </ul>

Leitlinie	Empfehlung
	<p>Arzneimittelresistenz voraussichtlich eine uneingeschränkte Aktivität aufweist. Ein vollständig aktiver Arzneistoff kann auch einen neuartigen Wirkmechanismus aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>
<p>International Antiviral Society-USA-Forum 2018 (Saag et al. 2018)</p>	<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>Abkürzungen: ART: Antiretrovirale Therapie; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5; CD4: Cluster of Differentiation 4; CXCR4: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4; DAIG: Deutsche AIDS-Gesellschaft; DHHS: Department of Health and Human Services; EACS: European AIDS Clinical Society;</p>	



Leitlinie	Empfehlung
EMA: European Medicines Agency; FI: Fusionsinhibitor; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INSTI: Integrase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure	

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 (DHHS 2019; Saag et al. 2018). In der aktuellen Fassung der EACS-Leitlinie von 2019 wird Ibalizumab als neues Medikament mit vielversprechenden Ergebnissen beim Management von virologischem Versagen empfohlen (EACS 2019). Ibalizumab hat am 16. September 2019 die Marktzulassung erhalten. Diese ist in der gesamten Europäischen Union gültig (EC 2019). 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 (DAIG 2019; DHHS 2019; EACS 2019; Saag et al. 2018; Waters et al. 2016).

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 (Hoffmann und Rockstroh 2018).

### **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 (Emu et al. 2018; Iacob und Iacob 2017). Darüber hinaus beeinträchtigt es offenbar nicht die MHC-II-vermittelte Immunität (Iacob und Iacob 2017; Reimann et al. 1995; Reimann et al. 1997). Ibalizumab wird durch intravenöse Infusion verabreicht. Sein günstiges pharmakokinetisches Profil ermöglicht Dosierungsintervalle von 2 Wochen (Beccari et al. 2019; Emu et al. 2018).

In einer Phase-III-Studie (TMB-301) erhielten Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion Ibalizumab in Kombination mit optimierter Basistherapie (OBR). 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 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. Am 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 (Pace et al. 2013). 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 (Emu et al. 2018).

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 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 der Studie TMB-301 (Emu et al. 2019). 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<sub>10</sub> zu Woche 96 (Emu et al. 2019). 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die Einführung der antiretroviralen Therapie hatte einen erheblichen Einfluss auf die Epidemiologie von HIV. Insgesamt hat die Prävalenz von HIV zugenommen, wahrscheinlich wegen der verlängerten Überlebenszeit bei den Behandelten, und die Inzidenz von HIV abgenommen, was vermutlich auf die verminderte Übertragung aufgrund des verstärkten Einsatzes von Therapien zurückzuführen ist (UNAIDS 2017).

Im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist das Robert Koch-Institut (RKI) beauftragt, Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu erfassen und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Gemäß § 7 Absatz 3 IfSG gehört HIV zu den Erkrankungen, die in Deutschland meldepflichtig sind. Zusätzlich werden die Daten von drei Erhebungsinstrumenten (AIDS-Fallregister, ClinSurv HIV und HIV-Serokonverterstudie) in der zentralen HIV-Datenbank des RKI zusammengefasst. Die vom RKI veröffentlichten Daten bilden die Grundlage für die Beschreibung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. Berichtet werden im Folgenden die für die jeweiligen Parameter (Prävalenz, Neudiagnosen usw.) aktuellsten Daten (RKI 2017b).

Daten aus der gesetzlichen Meldepflicht sind das wichtigste Instrument zur Auswertung der HIV-Infektionen in Deutschland. Da die Ansteckung mit HIV und der HIV-Test zeitlich weit auseinander liegen können, kann die Anzahl neuer HIV-Infektionen pro Zeiteinheit (HIV-Inzidenz) nicht auf Basis gesetzlicher Meldedaten zu HIV ermittelt werden. Berichtete HIV-Neudiagnosen lassen keine unmittelbaren Schlüsse auf die Ansteckungszeit zu. Die folgenden Angaben zu HIV-Neudiagnosen sollten daher weder mit der HIV-Inzidenz (Anzahl von HIV-Infektionen pro 100.000 Einwohner in einem bestimmten Zeitraum) noch mit der HIV-Prävalenz (Anzahl von HIV-Infektionen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt bestehen) gleichgesetzt werden. Trotz dieser Unsicherheiten werden neue HIV-Infektionen, neu diagnostizierte Fälle und die Inzidenz von HIV-Infektionen im Folgenden der Klarheit halber synonym verwendet. Daten des RKI werden trotz der beschriebenen Unsicherheiten als aktuelle und gültige Datenbasis für Deutschland eingestuft (RKI 2017b). Sie sind bereits in früheren zusätzlichen Nutzenbewertungen für Medikamente zur Einschätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland herangezogen und akzeptiert worden (G-BA 2014, 2015).

Da HIV-2 vor allem in Westafrika verbreitet ist, beruht die Anzahl der HIV-Infektionen in Deutschland in der Regel auf HIV-1-Patienten. Für die letzten drei Jahre sind in Deutschland jeweils maximal zehn Inzidenzfälle von HIV-2-Infektionen berichtet worden (RKI 2020). Bei den vom RKI veröffentlichten HIV-Daten ist der HIV-Typ nicht näher bezeichnet. HIV-2 wird daher bei den epidemiologischen Daten in diesem Dossier nicht berücksichtigt.

### **Prävalenz und Inzidenz von HIV-1-Infizierten in Deutschland**

Die Anzahl der jeweils mit HIV lebenden Personen und der neu diagnostizierten Fälle in den Jahren 2015-2020 ist in Tabelle 3-5 dargestellt. Der zeitliche Verlauf von HIV-Infektionen, die Todesfälle unter HIV-Infizierten sowie die Anzahl der mit HIV lebenden Personen in Deutschland wird jährlich anhand aller verfügbaren Daten und Informationen geschätzt. Die vom RKI gesammelten Daten stellen keine Aktualisierung früher veröffentlichter Schätzungen dar. Zusätzliche Daten und Informationen sowie die Anpassung der Methodik können die Ergebnisse der Berechnungen von Jahr zu Jahr verändern (RKI 2016, 2017a, 2017b, 2018, 2019). Tabelle 3-5 zeigt, dass sich die geschätzte Anzahl der mit HIV lebenden Personen

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

(einschließlich diagnostizierter und nicht diagnostizierter Fälle) von 84.700 im Jahr 2015 auf 87.900 im Jahr 2018, bei einem überlappenden Konfidenzintervall von 95 % im gesamten Zeitraum, leicht erhöht hat. Von den 87.900 HIV-Infizierten in Deutschland im Jahr 2018 waren etwa 70.600 Männer (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [65.800 – 75.200]) und 17.300 Frauen (95 %-KI: [15.800 – 18.700]) (RKI 2019). Der Anteil der Patienten mit bekannter HIV-Diagnose lag bei etwa 88 % (77.300; 95 %-KI: [71.300 – 82.800]) (RKI 2019). Die Anzahl der neu diagnostizierten HIV-Fälle blieb im gesamten Zeitraum stabil, mit Ausnahme einer leicht erhöhten Rate 2016. Die Anzahl der Todesfälle fiel von 460 im Jahr 2015 auf 440 im Jahr 2018. Diese Daten sind mit großen Unsicherheiten behaftet, stellen aber dennoch die beste verfügbare Evidenz dar. Da in den letzten fünf Jahren keine wesentlichen Veränderungen beim HIV-Trend zu verzeichnen waren, kann davon ausgegangen werden, dass sich die Anzahl der mit HIV lebenden Personen in den nächsten Jahren nicht wesentlich ändern wird. Die Prognose für 2019 und 2020 wurde aus verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz aus dem Jahr 2018 extrapoliert (RKI 2019).

Tabelle 3-5: Geschätzte jährliche Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infizierten in Deutschland 2015-2020

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Mit HIV lebende Personen (Prävalenz)</b>	> 84.700 (95 %-KI 78.300 – 91.100)	> 88.400 (95 %-KI 81.500 – 94.700)	> 86.000 (95 %-KI 80.000 – 92.400)	> 87.900 (95 %-KI: 81.600 – 93.900)	90.560	93.220
<b>Mit HIV-Diagnose</b>	72.000 (95 %-KI 67.000 – 77.900)	75.700 (95 %-KI 69.400 – 81.900)	74.800 (95 %-KI 69.100 – 80.900)	77.300 (95 %-KI 71.300 – 82.800)	79.639	81.978
<b>Davon mit ART behandelt</b>	60.700 (95 %-KI 56.800 – 64.500)	64.900 (95 %-KI 62.600 – 67.200)	68.800 (95 %-KI 66.000 – 71.600)	71.400 (95 %-KI 68.500 – 74.300)	73.561	75.721
<b>Neu diagnostizierte Fälle (Inzidenz)</b>	3.200 (95 %-KI 3.000 – 3.400)	3.700 (95 %-KI 3.500 – 3.900)	3.300 (95 %-KI 3.200 – 3.500)	3.100 (95 %-KI 2,900 – 3,300)	3.100	3.100
<b>Todesfälle</b>	460 (95 %-KI 440 – 480)	460 (95 %-KI 430 – 490)	450 (95 %-KI 420 – 470)	440 (95 %-KI 420 – 460)	440	440
	RKI 2016	RKI 2017a	RKI 2018	RKI 2019	Schätzung	Schätzung

Abkürzungen: ART: Antiretrovirale Therapie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; KI: Konfidenzintervall; RKI: Robert Koch-Institut

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Prävalenz-Schätzwerte für die nächsten fünf Jahre sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Die Prognose wurde aus verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz aus dem Jahr 2018 extrapoliert. Zu

diesem Zweck wurden die Werte sowohl für die Inzidenz als auch für die Todesfälle weiter aktualisiert, sodass sich für die Prävalenz eine Zunahme um 2.660 Patienten pro Jahr (3.100 neu diagnostizierte Fälle abzüglich 440 Todesfälle) ergab. Die Anzahl der Personen mit HIV-Diagnose und die Anzahl der mit ART behandelten Fälle wurden anhand des Anteils im Jahr 2018 proportional berechnet. Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass innerhalb der nächsten fünf Jahre im deutschen Gesundheitssystem keine neuen Vorsorgeuntersuchungen eingeführt werden, durch welche sich die Anzahl der Personen mit neu diagnostizierter HIV-Infektion erhöhen würde. Außerdem wird die Zahl der Todesfälle in naher Zukunft voraussichtlich konstant bleiben. Dieser Ansatz zur Prognose für die nächsten fünf Jahre scheint daher angemessen.

Auf Basis der Daten für 2018 (Tabelle 3-5) wurden die Anteile der Personen mit HIV-Diagnose und der Patienten unter antiretroviraler Therapie (ART) wie folgt abgeleitet:

- Anteil der Personen mit HIV-Diagnose: ~ 88 %  
(77.300 Patienten mit HIV-Diagnose / geschätzte 87.900 Personen, die mit HIV leben)
- Anteil der diagnostizierten Patienten unter ART: ~ 92 %  
(71.400 diagnostizierte Patienten unter ART / 77.300 Patienten mit HIV-Diagnose).

Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Mit HIV lebende Personen (Prävalenz)</b>	93.220	95.880	98.540	101.200	103.860	106.520
<b>Mit HIV-Diagnose</b>	81.978	84.318	86.657	88.996	91.335	93.675
<b>Davon mit ART behandelt (92 %)</b>	75.721	77.882	80.043	82.203	84.364	86.525
Quellenangabe: Schätzung auf Basis von RKI 2019 Abkürzungen: ART: Antiretrovirale Therapie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RKI: Robert Koch-Institut						

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).*

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Ibalizumab, in Kombination mit einem oder mehreren anderen antiretroviralen Medikamenten	Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann: <b>58 – 128</b>	Gesetzlich krankenversicherte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann: <b>51 – 113</b>
<p>Abkürzungen: ART: Antiretrovirale Therapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; RKI: Robert Koch-Institut</p> <p>Quellen: CHIP 2019; GKV-Spitzenverband 2019; Judd et al. 2017; PRESTIGIO Register 2019; RKI 2019; Theratechnologies 2020</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

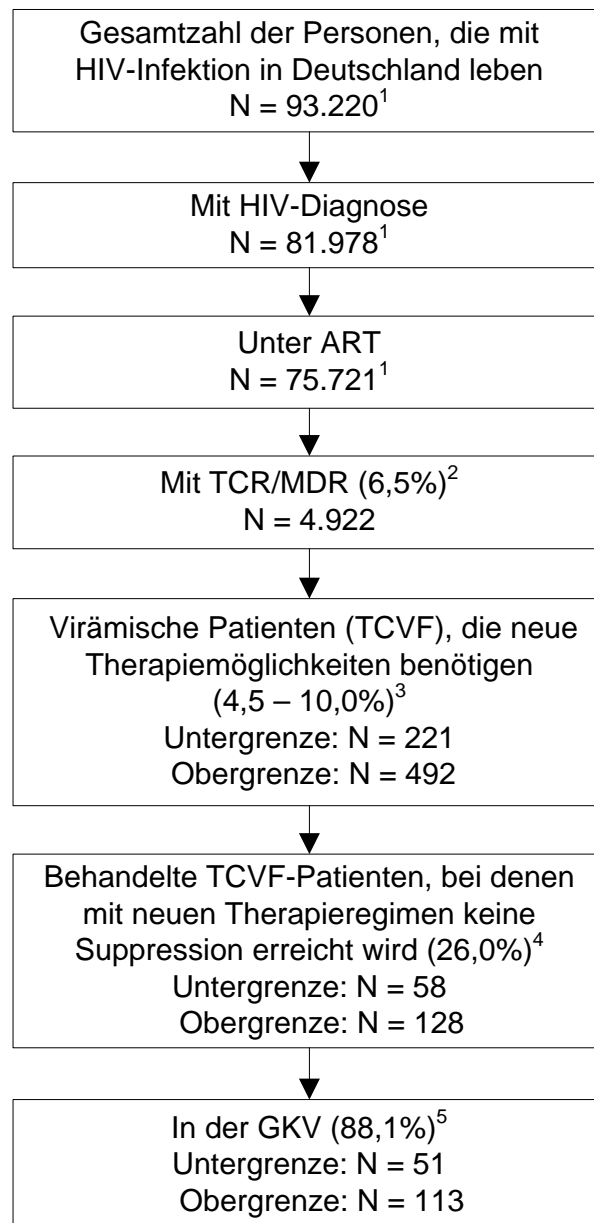


Abbildung 3-2: Ableitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind (Schätzwerte für 2020).

Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie, TCR: Dreiklassen-Resistenz (triple-class resistance), MDR: Multiresistenz (multi-drug-resistance), TCVF: virologisches Dreiklassen-Versagen (triple-class virologic failure), GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Quellen: <sup>1</sup>Schätzung auf Basis von: RKI 2019; <sup>2</sup>CHIP 2019; <sup>3</sup>Judd et al. 2017; <sup>4</sup>PRESTIGIO Register 2019; <sup>5</sup>GKV-Spitzenverband 2019

Im folgenden Abschnitt werden die Berechnungsschritte, mit denen die Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation ermittelt wurde, beschrieben. Diese Zahlen sind außerdem in Abbildung 3-2 angegeben.



**Anzahl der Personen mit multiresistenter HIV-1-Infektion und unter ART, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann, in der gesetzlich krankenversicherten Zielpopulation 2020**

Die Anzahl der HIV-Infizierten in der gesetzlich krankenversicherten Zielpopulation in Deutschland für das Jahr 2020 wurde aus aktuellen Daten zur Prävalenz abgeleitet, die vom RKI für das Jahr 2018 veröffentlicht wurden (RKI 2019).

Für die Ableitung der Anzahl der HIV-Infizierten in der gesetzlich krankenversicherten Population wird die prognostizierte Prävalenz dieser Patientenpopulation aus dem Jahr 2020 (N = 93.220) unterstellt (Tabelle 3-5, Tabelle 3-6). Da Ibalizumab nicht für die Anwendung bei therapienaiven Patienten indiziert ist, wird die berechnete Anzahl der diagnostizierten Patienten unter ART (N = 75.721) aus Tabelle 3-6 (RKI 2019) gewonnen.

Die Prävalenz von HIV-Patienten unter ART und mit Multiresistenz oder Dreiklassen-Resistenz sank von 1999 bis 2010 auf unter 10 % und blieb ab 2011 mit einem Anteil von etwa 5 % nahezu konstant (Armenia et al. 2020). Das entspricht den Angaben der EuroSIDA-Studiengruppe des Kompetenzzentrums für Gesundheit, Immunität und Infektionen (CHIP) der Universität Kopenhagen, Dänemark, und des Zentrums für Klinische Forschung, Modellierung und Epidemiologie (CREME) des University College London, Großbritannien, die bei Patienten mit Dreiklassen-Resistenz einen Anteil von 6,5 % berichtete (CHIP 2019). Patienten wurden mit Dreiklassen-Resistenz klassifiziert, wenn bei ihnen nur noch für zwei von fünf antiretroviralen Substanzklassen (d. h. NRTI, NNRTI, PI, INSTI, sonstige) eine Aktivität prognostiziert wurde. Die EuroSIDA-Studie ist eine prospektive empirische Kohortenstudie mit mehr als 22.000 Patienten, die in 100 Krankenhäusern in 35 europäischen Ländern sowie Israel und Argentinien durchgeführt wurde. Die Anzahl der Patienten mit Dreiklassen-Resistenz in Deutschland wird durch Multiplikation der prognostizierten Anzahl von Patienten mit HIV-Diagnose und unter ART im Jahr 2020 in Deutschland mit 6,5 % abgeleitet (CHIP 2019; RKI 2019):

$$75.721 \times 6,5 \% = 4.922 \text{ Patienten unter ART mit Dreiklassen-Resistenz}$$

Der Anteil der virämischen Patienten mit Dreiklassen-Resistenz, d. h. der Patienten mit virologischem Dreiklassen-Versagen (TCVF), die neue Behandlungsoptionen benötigen, wird anhand von Daten aus dem europäischen Kohortenverband COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) geschätzt (Judd et al. 2017). Der kumulative Anteil an TCVF fünf Jahre nach Einleitung der ART betrug 4,7 % (95 %-KI: 3,9 – 5,5 %) bei Teilnehmern mit heterosexuell erworbener Infektion und 9,6 % (95 %-KI: 7,0 – 12,3 %) bei Teilnehmern mit perinatal erworbener Infektion. Perinatal erworbene Infektionen machen nur einen kleinen Anteil der HIV-Infektionen aus, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass diese Patientengruppe zur Population mit TCVF beisteuert. In Absprache mit europäischen Beratern wurde die Untergrenze des Anteils der Patienten mit TCVF angepasst und auf 4,5 %, die Obergrenze auf 10,0 % gerundet. Die Obergrenze steht für den am wenigsten konservativen Schätzwert als absolute Grenze. Für Deutschland heißt das:

$$\text{Untergrenze: } 4.922 \times 4,5 \% = 221 \text{ Patienten mit TCVF}$$

$$\text{Obergrenze } 4.922 \times 10,0 \% = 492 \text{ Patienten mit TCVF}$$

Neue Therapieregime sind allerdings nicht bei allen Patienten erfolgreich. Bei schätzungsweise 26,0 % der behandelten TCVF-Patienten kann eine Virussuppression mit einer Viruslast von  $\geq 50$  Kopien/ml nicht erreicht werden (PRESTIGIO Register 2019). Diese Patienten stellen die Zielpopulation für Ibalizumab dar: Für sie kann kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden. Die Anzahl der Patienten in Deutschland wird wie folgt abgeleitet:

Untergrenze:  $221 \times 26,0 \% = 58$  behandelte Patienten, bei denen mit neuen Therapieregimen keine Suppression erreicht werden kann

Obergrenze  $492 \times 26,0 \% = 128$  behandelte Patienten, bei denen mit neuen Therapieregimen keine Suppression erreicht werden kann

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die gesetzlich krankenversichert sind, wurde der Anteil aller gesetzlich Versicherten in Deutschland zugrunde gelegt (GKV-Spitzenverband 2019).

Untergrenze:  $58 \times 88,1 \% = 51$  Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung

Obergrenze  $128 \times 88,1 \% = 113$  Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung

Daraus ergeben sich eine Mindestzahl von 51 und eine Höchstzahl von 113 Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung in der Ibalizumab-Zielpopulation, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime zusammengestellt werden kann.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ibalizumab, in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln	Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	51 – 113

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für Ibalizumab zeigt die auf den Ergebnissen des historischen Vergleichs basierende Gesamtbeurteilung einen dramatischen Effekt und damit einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für alle Patienten in der in Abschnitt 3.2.3 abgeleiteten Zielpopulation („Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann“).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Therapieleitlinien für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 entstammen einer orientierenden Recherche in nationalen und internationalen Leitlinien-Datenbanken und Websites.

Die angeführte Sekundärliteratur wurde über PubMed in Medline recherchiert.

Epidemiologische Indikatoren zur Prävalenz und Inzidenz der HIV-Population in Deutschland wurden hauptsächlich aus veröffentlichten Daten des RKI abgeleitet.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Armenia D., Di Carlo D., Flandre P., Bouba Y., Borghi V., Forbici F., Bertoli A., Gori C., Fabeni L., Gennari W., Pinnetti C., Mondì A., Cicalini S., Gagliardini R., Vergori A., Bellagamba R., Malagnino V., Montella F., Colafigli M., Latini A., Marocco R., Lichner M., Andreoni M., Mussini C., Ceccherini-Silberstein F., Antinori A., Perno C. F. und Santoro, M. M. 2020. *HIV MDR is still a relevant issue despite its dramatic drop over the years*. The Journal of antimicrobial chemotherapy 75 (5), S. 1301–1310.
2. Bacchetti P. und Moss, Andrew R. 1989. *Incubation period of AIDS in San Francisco*. Nature 338 (6212), S. 251–253.
3. Beccari M. V., Mogle B. T., Sidman E. F., Mastro K. A., Asiago-Reddy E. und Kufel, Wesley D. 2019. *Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection*. Antimicrobial agents and chemotherapy 63 (6), S. 1–12.
4. Bradley H., Mattson C. L., Beer L., Huang P. und Shouse, R. Luke 2016. *Increased antiretroviral therapy prescription and HIV viral suppression among persons receiving clinical care for HIV infection*. AIDS (London, England) 30 (13), S. 2117–2124.
5. Bruno C. J. und Jacobson, Jeffrey M. 2010. *Ibalizumab: an anti-CD4 monoclonal antibody for the treatment of HIV-1 infection*. The Journal of antimicrobial chemotherapy 65 (9), S. 1839–1841.
6. Buchbinder S. P., Katz M. H., Hessel N. A., O'Malley P. M. und Holmberg, S. D. 1994. *Long-term HIV-1 infection without immunologic progression*. Aids 8 (8), S. 1123–1128.
7. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival 2000. *Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe*. Lancet 355 (9210), S. 1131–1137.
8. DeMendoza C., Gallego O. und Soriano, Vincent 2002. *Mechanisms of resistance to antiretroviral drugs—clinical implications*. AIDS reviews 4 (2), S. 64–82.
9. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) 2019. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV Infektion: S2K Version 8, Stand: 10.04.2019; AWMF-Register-Nr.: 055-001*. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>, abgerufen am: 30.06.2020.
10. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) (DHHS) 2019. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV*. Verfügbar unter: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, abgerufen am: 14.04.2020.
11. Donnelly C. A., Bartley L. M., Ghani A. C., Le Fevre A. M., Kwong G. P., Cowling B. J., van Sighem A. I., Wolf F. de, Rode R. A. und Anderson, R. M. 2005. *Gender difference in HIV-1 RNA viral loads*. HIV Med 6 (3), S. 170–178.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

12. Draenert R. 2018. *Pathophysiologie der HIV-Infektion*, in: Hoffmann C. und Rockstroh J. K. (Hrsg.), *HIV 2018/19*. Medizin Fokus Verlag, Hamburg. [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de), S. 23–41.
13. Emu B., Fessel J., Schrader S., Kumar P., Richmond G., Win S., Weinheimer S., Marsolais C. und Lewis, S. 2018. *Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1*. *The New England journal of medicine* 379 (7), S. 645–654.
14. Emu B., Lalezari J., Kumar P. N., Weinheimer S., Lewis S., Cash B. und Cohen, Zvi 2019. *Ibalizumab: 96-week data and efficacy in patients resistant to common antiretrovirals (Abstract Number 485)*. CROI Foundation/IAS-USA, 2019, Seattle.
15. European AIDS Clinical Society (EACS) 2019. *Guidelines Version 10.0 November 2019*. Verfügbar unter: [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf), abgerufen am: 24.01.2020.
16. European Commission (EC) 2019. *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 26.9.2019 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for „Trogarzo - ibalizumab“, a medicinal product for human use: C(2019) 7055 final*. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190926145804/dec\\_145804\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190926145804/dec_145804_en.pdf), abgerufen am: 08.07.2020.
17. EuroSIDA-Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections (CHIP) 2019. *Prevalence and Characteristics of HIV-1 Positive Heavily Treatment Experienced (HTE) Individuals in the EuroSIDA Cohort*, Data on file.
18. Fiebig E. W., Wright D. J., Rawal B. D., Garrett P. E., Schumacher R. T., Peddada L., Heldebrant C., Smith R., Conrad A., Kleinman S. H. und Busch, Michael P. 2003. *Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection*. *Aids* 17 (13), S. 1871–1879.
19. Fourati S., Malet I., Lambert S., Soulie C., Wirden M., Flandre P., Fofana D. B., Sayon S., Simon A., Katlama C., Calvez V. und Marcelin, Anne-Geneviève 2012. *E138K and M184I mutations in HIV-1 reverse transcriptase coemerge as a result of APOBEC3 editing in the absence of drug exposure*. *AIDS (London, England)* 26 (13), S. 1619–1624.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf), abgerufen am: 12.08.2019.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir-Kombi\\_2014-10-01-D-131\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf), abgerufen am: 12.08.2019.
22. GKV-Spitzenverband 2019. *Gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte je System*. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2019\\_q2/300dpi\\_4/GKV-Kennzahlen\\_Versicherte\\_jeSystem\\_Prozent\\_300.jpg](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2019_q2/300dpi_4/GKV-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent_300.jpg), abgerufen am: 23.04.2020.
23. Goujard C., Bonarek M., Meyer L., Bonnet F., Chaix M.-L., Deveau C., Sinet M., Galimand J., Delfraissy J.-F., Venet A., Rouzioux C. und Morlat, Philippe 2006. *CD4 cell*

- count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. Clin Infect Dis 42 (5), S. 709–715.*
24. Gruters R. A., Terpstra F. G., Jong R. de, van Noesel C. J., van Lier R. A. und Miedema, F. 1990. *Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced cytotoxic T lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. Eur J Immunol 20 (5), S. 1039–1044.*
25. Haberl A. 2018. *HIV und Frauen: Kapitel 19*, in: Hoffmann C. und Rockstroh J. K. (Hrsg.), *HIV 2018/19*. Medizin Fokus Verlag, Hamburg. [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de), S. 498–501.
26. Hanson D. L., Chu S. Y., Farizo K. M. und Ward, J. W. 1995. *Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Archives of internal medicine 155 (14), S. 1537–1542.*
27. Harrigan P. R., Hogg R. S., Dong W. W. Y., Yip B., Wynhoven B., Woodward J., Brumme C. J., Brumme Z. L., Mo T., Alexander C. S. und Montaner, Julio S. G. 2005. *Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. J Infect Dis 191 (3), S. 339–347.*
28. Hazenberg M. D., Hamann D., Schuitemaker H. und Miedema, F. 2000. *T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. Nat Immunol 1 (4), S. 285–289.*
29. Ho D. D., Neumann A. U., Perelson A. S., Chen W., Leonard J. M. und Markowitz, M. 1995. *Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 373 (6510), S. 123–126.*
30. Hoffmann C. und Rockstroh J. K. (Hrsg.) 2018. *HIV 2018/19*. Medizin Fokus Verlag, Hamburg. [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de).
31. Iacob S. A. und Iacob, D. G. 2017. *Ibalizumab Targeting CD4 Receptors, An Emerging Molecule in HIV Therapy. Frontiers in microbiology 8 (n.a.), S. 2323.*
32. Imaz A., Falcó V. und Ribera, Esteban 2011. *Antiretroviral salvage therapy for multiclass drug-resistant HIV-1-infected patients: from clinical trials to daily clinical practice. AIDS reviews 13 (3), S. 180–193.*
33. Jegede O., Babu J., Di Santo R., McColl D. J., Weber J. und Quiñones-Mateu, Miguel 2008. *HIV type 1 integrase inhibitors: from basic research to clinical implications. AIDS reviews 10 (3), S. 172–189.*
34. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2017. *Ending AIDS: Progress towards the 90-90-90 Targets. Global Aids Update 2017*. Verfügbar unter: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/Global\\_AIDS\\_update\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf), abgerufen am: 10.06.2019.
35. Judd A., Lodwick R., Noguera-Julian A., Gibb D. M., Butler K., Costagliola D., Sabin C., van Sighem A., Ledergerber B., Torti C., Mocroft A., Podzamczer D., Dorrucci M., Wit S. de, Obel N., Dabis F., Cozzi-Lepri A., García F., Brockmeyer N. H., Warszawski J., Gonzalez-Tome M. I., Mussini C., Touloumi G., Zangerle R., Ghosn J., Castagna A., Fätkenheuer G., Stephan C., Meyer L., Campbell M. A., Chene G. und Phillips, A. 2017. *Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. HIV medicine 18 (3), S. 171–180.*
36. Kahn J. O. und Walker, B. D. 1998. *Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 339 (1), S. 33–39.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

37. Kitchen C., Nuño M., Kitchen S. G. und Krogstad, Paul 2008. *Enfuvirtide antiretroviral therapy in HIV-1 infection*. Therapeutics and clinical risk management 4 (2), S. 433–439.
38. Lawn S. D. 2004. *AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection*. J Infect 48 (1), S. 1–12.
39. Little S. J., McLean A. R., Spina C. A., Richman D. D. und Havlir, D. V. 1999. *Viral dynamics of acute HIV-1 infection*. The Journal of experimental medicine 190 (6), S. 841–850.
40. Marzolini C., Back D., Weber R., Furrer H., Cavassini M., Calmy A., Vernazza P., Bernasconi E., Khoo S., Battegay M. und Elzi, Luigia 2011. *Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions*. The Journal of antimicrobial chemotherapy 66 (9), S. 2107–2111.
41. Mocroft A., Ledergerber B., Katlama C., Kirk O., Reiss P., d'Arminio Monforte A., Knysz B., Dietrich M., Phillips A. N. und Lundgren, J. D. 2003. *Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study*. Lancet (London, England) 362 (9377), S. 22–29.
42. Morgan D., Mahe C., Mayanja B., Okongo J. M., Lubega R. und Whitworth, J. A. 2002. *HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?* Aids 16 (4), S. 597–603.
43. Mugo N. R., Kiehlbauch J. A., Nguti R., Meier A., Gichuhi J. W., Stamm W. E. und Cohen, Craig R. 2006. *Effect of human immunodeficiency virus-1 infection on treatment outcome of acute salpingitis*. Obstetrics and gynecology 107 (4), S. 807–812.
44. Napravnik S., Poole C., Thomas J. C. und Eron, J. J., Jr. 2002. *Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies*. J Acquir Immune Defic Syndr 31 (1), S. 11–19.
45. Neogi U., Shet A., Sahoo P. N., Bontell I., Ekstrand M. L., Banerjea A. C. und Sonnerborg, Anders 2013. *Human APOBEC3G-mediated hypermutation is associated with antiretroviral therapy failure in HIV-1 subtype C-infected individuals*. Journal of the International AIDS Society 16 (1), S. 18472.
46. O'Brien T. R., Winkler C., Dean M., Nelson J. A., Carrington M., Michael N. L. und White, G. C. 1997. *HIV-1 infection in a man homozygous for CCR5 delta 32*. Lancet 349 (9060), S. 1219.
47. Ortego C., Huedo-Medina T. B., Llorca J., Sevilla L., Santos P., Rodríguez E., Warren M. R. und Vejo, Javier 2011. *Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis*. AIDS and behavior 15 (7), S. 1381–1396.
48. Pace C. S., Fordyce M. W., Franco D., Kao C.-Y., Seaman M. S. und Ho, David D. 2013. *Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope*. J Acquir Immune Defic Syndr 62 (1), S. 1–9.
49. Pantaleo G. und Fauci, A. S. 1994. *Tracking HIV during disease progression*. Curr Opin Immunol 6 (4), S. 600–604.
50. Perelson A. S. 2002. *Modelling viral and immune system dynamics*. Nature reviews. Immunology 2 (1), S. 28–36.
51. Perelson A. S., Neumann A. U., Markowitz M., Leonard J. M. und Ho, D. D. 1996. *HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time*. Science (New York, N.Y.) 271 (5255), S. 1582–1586.
52. Poveda E. und Soriano V. 2006. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice: Resistance to entry inhibitors*. Mediscript, London.

53. PRESTIGIO Register 2019. *Study report of the PRESTIGIO Registry: demographic, clinical, laboratory and virological*,
54. Reimann K. A., Cate R. L., Wu Y., Palmer L., Olson D., Waite B. C., Letvin N. L. und Burkly, L. C. 1995. *In vivo administration of CD4-specific monoclonal antibody: effect on provirus load in rhesus monkeys chronically infected with the simian immunodeficiency virus of macaques*. AIDS research and human retroviruses 11 (4), S. 517–525.
55. Reimann K. A., Lin W., Bixler S., Browning B., Ehrenfels B. N., Lucci J., Miatkowski K., Olson D., Parish T. H., Rosa M. D., Oleson F. B., Hsu Y. M., Padlan E. A., Letvin N. L. und Burkly, L. C. 1997. *A humanized form of a CD4-specific monoclonal antibody exhibits decreased antigenicity and prolonged plasma half-life in rhesus monkeys while retaining its unique biological and antiviral properties*. AIDS research and human retroviruses 13 (11), S. 933–943.
56. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. *Epidemiologischer Bulletin Nr. 45*. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 14.06.2019.
57. Robert Koch-Institut (RKI) 2017a. *Epidemiologischer Bulletin Nr. 47*. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47\\_17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47_17.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 14.06.2019.
58. Robert Koch-Institut (RKI) 2017b. *Epidemiologisches Bulletin Nr. 39: HIV-Jahresbericht 2016*. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/39\\_17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/39_17.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 14.06.2019.
59. Robert Koch-Institut (RKI) 2018. *Epidemiologischer Bulletin Nr. 47*. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47\\_18.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 14.06.2019.
60. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Epidemiologischer Bulletin Nr. 46*. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46\\_19.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 23.04.2020.
61. Robert Koch-Institut (RKI) 2020. *SurvStat@RKI 2.0*:. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>, abgerufen am: 16.07.2020.
62. Saag M. S., Benson C. A., Gandhi R. T., Hoy J. F., Landovitz R. J., Mugavero M. J., Sax P. E., Smith D. M., Thompson M. A., Buchbinder S. P., Del Rio C., Eron J. J., Fätkenheuer G., Günthard H. F., Molina J.-M., Jacobsen D. M., Volberding P. A. und Antiviral Society-USA Panel 2018. *Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel*. JAMA 320 (4), S. 379–396.
63. Samji H., Cescon A., Hogg R. S., Modur S. P., Althoff K. N., Buchacz K., Burchell A. N., Cohen M., Gebo K. A., Gill M. J., Justice A., Kirk G., Klein M. B., Korthuis P. T., Martin J., Napravnik S., Rourke S. B., Sterling T. R., Silverberg M. J., Deeks S., Jacobson L. P., Bosch R. J., Kitahata M. M., Goedert J. J., Moore R. und Gange, Stephen J. 2013. *Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada*. PloS one 8 (12), S. e81355.
64. Schneider E., Whitmore S., Glynn K. M., Dominguez K., Mitsch A. und McKenna, Matthew T. 2008. *Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years—United States, 2008*. MMWR. Recommendations



- and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports 57 (RR-10), S. 1–12.
65. Sterling T. R., Lyles C. M., Vlahov D., Astemborski J., Margolick J. B. und Quinn, T. C. 1999. *Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters*. J Infect Dis 180 (3), S. 666–672.
66. Sterling T. R., Vlahov D., Astemborski J., Hoover D. R., Margolick J. B. und Quinn, T. C. 2001. *Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men*. N Engl J Med 344 (10), S. 720–725.
67. Theratechnologies 2020. *Eigene Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation – AWG A. Data on file*.
68. Vingerhoets J., Tambuyzer L., Azijn H., Hoogstoel A., Nijs S., Peeters M., Béthune M.-P. de, Smedt G. de, Woodfall B. und Picchio, Gastón 2010. *Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies*. AIDS (London, England) 24 (4), S. 503–514.
69. Volberding P. A. und Deeks, S. G. 2010. *Antiretroviral therapy and management of HIV infection*. Lancet 376 (9734), S. 49–62.
70. Ward M. D., Buehler M. J. W.H., Jaffe M. H. W. und Berkelman, Ruth L. 1992. *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports 41 (NA), S. 1–19.
71. Waters L., Ahmed N., Angus B., Boffito M., Bower M., Churchill D., Dunn D., Edwards S., Emerson C., Fidler S., Fisher M., Horne R., Khoo S., Leen C., Mackie N., Marshall N., Monteiro F., Nelson M., Orkin C., Palfreeman A., Pett S., Phillips A., Post F., Pozniak A., Reeves I., Sabin C., Trevelion R., Walsh J., Wilkins E., Williams I. und Winston, Alan 2016. *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)*. Verfügbar unter: <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwypxgiI/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>, abgerufen am: 13.09.2019.
72. Wei X., Ghosh S. K., Taylor M. E., Johnson V. A., Emini E. A., Deutsch P., Lifson J. D., Bonhoeffer S., Nowak M. A., Hahn B. H. und et al. 1995. *Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection*. Nature 373 (6510), S. 117–122.
73. Wensing A. M., Calvez V., Günthard H. F., Johnson V. A., Paredes R., Pillay D., Shafer R. W. und Richman, Douglas D. 2017. *2017 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1*. Topics in antiviral medicine 24 (4), S. 132–133.
74. Wilen C. B., Tilton J. C. und Doms, Robert W. 2012. *HIV: cell binding and entry*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2 (8), S. a006866.
75. Wolf E. und Braun, Patrick 2018. *Resistenzen und Tropismus*, in: Hoffmann C. und Rockstroh J. K. (Hrsg.), *HIV 2018/19*. Medizin Fokus Verlag, Hamburg. www. hivbuch.de, S. 289–317.
76. World Health Organization (WHO) 2017. *HIV DRUG RESISTANCE REPORT 2017: Trends, Quality, Action*. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255896/9789241512831-eng.pdf?sequence=1>, abgerufen am: 18.06.2019.
77. Youle M., Staszewski S., Clotet B., Arribas J. R., Blaxhult A., Carosi G., Dejesus E., Di Perri G., Estrada V., Fisher M., Kovacs C., Kulasegaram R., Lazzarin A., Marriott D., Muñoz L., Reynes J., Shalit P., Slim J., Tsoukas C., Vaccaro A. und Vera, José 2006. *Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-*

*experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. HIV clinical trials* 7 (2), S. 86–96.

78. Zazzi M., Hu H. und Prosperi, Mattia 2018. *The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years.* PeerJ 6 (N.A.), S. 1–16.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-9 bis 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln</b>				
Ibalizumab	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (alle 2 Wochen)	26	1
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (täglich)	365	1
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (täglich)	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>				
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (täglich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (täglich)	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Da HIV-1 eine chronische Krankheit ist, muss die antiretrovirale Therapie kontinuierlich genommen werden. Mit Ausnahme von Ibalizumab müssen die antiretroviralen Medikamente zur Behandlung der HIV-1 täglich eingenommen werden (DAIG 2019). Die Häufigkeit der täglichen Einnahme variiert zwischen den Arzneimitteln und der verwendeten Arzneimittelkombination. Die intravenösen Infusionen von Ibalizumab müssen alle zwei Wochen zusätzlich zur optimierten Basistherapie genommen werden.

Die einzelnen Behandlungsmodi können den jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels entnommen werden.

Alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind sehr therapieerfahren. Bei diesen Patienten kann trotz verschiedener Kombinationstherapien mit verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffen keine adäquate Virussuppression erreicht werden. Aus diesem Grund ist die optimierte Basistherapie sehr patientenspezifisch und hängt von der jeweiligen Resistenzsituation ab. Eine Standardtherapie kann daher nicht abgebildet werden. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier eine kostengünstige Kombinationstherapie und ein kostenintensives Regime als Beispiele zur Veranschaulichung der Kosten herangezogen. Dieses Vorgehen entspricht der Darstellung bisheriger Nutzen-Dossiers in der Indikation HIV (G-BA 2020a). Die kosteneffektive Option wird auf der Grundlage der Empfehlung in der europäischen HIV-Leitlinie (EACS 2019) für die Behandlung von Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion bestimmt. Als kostenintensives Schema für Patienten im Indikationsgebiet wird eine Kombinationstherapie bestehend aus einem hochpreisigen Wirkstoff pro Klasse festgelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln</b>			
Ibalizumab	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (alle 2 Wochen intravenöse Infusionen)	26
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)			
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (1-bis 2-mal täglich, oral)	365
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (1-bis 2-mal täglich, oral oder subkutan)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>			
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen	Kontinuierlich (1-bis 2-mal täglich, oral)	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann		
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Kontinuierlich (1-bis 2-mal täglich, oral oder subkutan)	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1;

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln</b>				
Ibalizumab	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-	26	Aufsättigungsdosis: 2.000 mg	Erstes Jahr: 2.000 mg + 25 × 800 mg = 22 g Nachfolgende Jahre: 26 × 800 mg = 20,8 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann		Erhaltungsdosis: 800 mg	
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	365	<b>Darunavir:</b> 600 mg <b>Ritonavir:</b> 100 mg <b>Nevirapin:</b> Initialdosis für 14 Tage (1-mal täglich): 200 mg Erhaltungsdosis: 200 mg 2-mal täglich oder 400 mg 1-mal täglich	<b>Darunavir:</b> $600 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 438 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1,2 g O)}$ <b>Ritonavir:</b> $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ DDD (DDD: 1,2 g O)}$ <b>Nevirapin:</b> First year: $200 \text{ mg} \times 14 + (200 \text{ mg} \times 2) \times 351 = 143,2 \text{ g} = 358 \text{ DDD (DDD: 0,4 g O)}$ Following years: $(200 \text{ mg} \times 2) \times 365 = 146 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 0,4 g O)}$
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	365	<b>Fosamprenavir:</b> 700 mg <b>Abacavir:</b> 300 mg <b>Etravirin:</b> 200 mg <b>Dolutegravir:</b> 50 mg (1-mal oder 2-mal täglich, je nach Resistenz) <b>Enfuvirtid:</b> 90 mg <b>Ritonavir:</b> 100 mg	<b>Fosamprenavir:</b> $700 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 511 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1,4 g O)}$ <b>Abacavir:</b> $300 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 219 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 0,6 g O)}$ <b>Etravirin:</b> $200 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 146 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 0,4 g O)}$ <b>Dolutegravir:</b> $50 \text{ mg} \times 365 = 18,25 \text{ g} = 365 \text{ DDD} - 2 \times 50 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g} = 730 \text{ DDD (DDD: 50 mg O)}$ <b>Enfuvirtid:</b> $90 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 65,7 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 180 mg P)}$ <b>Ritonavir:</b> $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ DDD (DDD: 1,2 g O)}$

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>				
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	365	<b>Darunavir:</b> 600 mg <b>Ritonavir:</b> 100 mg <b>Nevirapin:</b> Initialdosis für 14 Tage (1-mal täglich): 200 mg Erhaltungsdosis: 200 mg 2-mal täglich oder 400 mg 1-mal täglich	<b>Darunavir:</b> $600 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 438 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 1,2 g O) <b>Ritonavir:</b> $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ DDD}$ (DDD: 1,2 g O) <b>Nevirapin:</b> First year: $200 \text{ mg} \times 14 + (200 \text{ mg} \times 2) \times 351 = 143,2 \text{ g} = 358 \text{ DDD}$ (DDD: 0,4 g O) Following years: $(200 \text{ mg} \times 2) \times 365 = 146 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 0,4 g O)
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	365	<b>Fosamprenavir:</b> 700 mg <b>Abacavir:</b> 300 mg <b>Etravirin:</b> 200 mg <b>Dolutegravir:</b> 50 mg (1-mal oder 2-mal täglich, je nach Resistenz) <b>Enfuvirtid:</b> 90 mg <b>Ritonavir:</b> 100 mg	<b>Fosamprenavir:</b> $700 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 511 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 1,4 g O) <b>Abacavir:</b> $300 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 219 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 0,6 g O) <b>Etravirin:</b> $200 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 146 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 0,4 g O) <b>Dolutegravir:</b> $50 \text{ mg} \times 365 = 18,25 \text{ g} = 365 \text{ DDD} - 2 \times 50 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g} = 730 \text{ DDD}$ (DDD: 50 mg O) <b>Enfuvirtid:</b> $90 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 65,7 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 180 mg P) <b>Ritonavir:</b> $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ DDD}$ (DDD: 1,2 g O)
Abkürzungen: DDD: Definierte Tagesdosis; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; O: oral; P: parenteral				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.



*IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Informationen zum Jahresverbrauch pro Patient beruhen auf den jeweiligen Angaben in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (EMA 2019, 2020a, 2020b, 2020c, 2020d, 2020e, 2020f, 2020g, 2020h).

Im Folgenden werden zusätzlich die definierten Tagesdosen (DDD) entsprechend der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Klassifikation mit DDD-Angaben für Deutschland angegeben (DIMDI 2020). Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA werden die Jahresverbräuche und in der Folge die Therapiekosten mit der Dosierung und Verbrauchsmenge aus der jeweiligen Fachinformation berechnet.

Dies ist darauf zurückzuführen, dass die DDD auf einer angenommenen mittleren täglichen Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen basiert. Es ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine mathematische Maßeinheit darstellt und nicht notwendigerweise der tatsächlichen Tagesdosis eines im Einzelfall verschriebenen Arzneimittels entsprechen muss.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Ibalizumab (Trogarzo®)***

Entsprechend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erhalten die Patienten Intravenöse Infusionen mit einer Aufsättigungsdosis von 2.000 mg und danach Erhaltungsdosen von 800 mg alle zwei Wochen (EMA 2020f). Dies entspricht 26 Behandlungstagen pro Jahr mit einem Jahresverbrauch von 22 g (= 2.000 mg + 25 × 800 mg) im ersten Jahr und 20,8 g (= 26 × 800 mg) für die Folgejahre. Jede Packung von Ibalizumab enthält zwei Durchstechflaschen mit jeweils 200 mg. Dementsprechend werden im ersten Jahr 55 Packungen (= 2.000 mg / 400 mg pro Packung + 25 × 800 mg / 400 mg pro Packung) und für Folgejahre 52 Packungen (= 26 × 800 mg / 400 mg pro Packung) benötigt. Bisher wurde noch keine DDD für Deutschland festgelegt (DIMDI 2020). Diese Berechnung berücksichtigt nicht, wenn einzelne Patienten unter bestimmten Umständen eine weitere Aufsättigungsdosis benötigen (EMA 2020f).

Ibalizumab wird in Kombination mit einem patienten-individuellen antiretroviralen Therapie-regime angewendet. Da die optimierte Basistherapie sehr patientenspezifisch ist und von der jeweiligen Resistenzsituation abhängt, kann keine Standardtherapie definiert werden. Deshalb werden eine kostengünstige Kombinationstherapie und ein kostenintensives Regime beispielhaft herangezogen.

### ***Kombinationspartner***

*Kostengünstige Kombinationstherapie: Darunavir + Ritonavir + Nevirapin*

#### *Darunavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (EMA 2020c), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g ( $= 600 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD ( $= 438 \text{ g} / 1,2 \text{ g}$ ) pro Patienten. Die Fachinformation von Darunavir führt aus, dass bei einer Kombination mit Ritonavir dies in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich eingenommen werden soll. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

#### *Ritonavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (EMA 2019), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g ( $= 100 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD ( $= 73 \text{ g} / 1,2 \text{ g}$ ) pro Patienten.

#### *Nevirapin*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten Nevirapin oral über 14 Tage in einer Initialdosis von 200 mg einmal täglich und danach in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich oder 400 mg einmal täglich (EMA 2020g). Die Behandlungsdauer ist 365 Tage pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 143,2 g ( $= 200 \text{ mg} \times 14 + (200 \text{ mg} \times 2) \times 351$  oder  $200 \text{ mg} \times 14 + 400 \text{ mg} \times 351$ ) im ersten Jahr und 146 g ( $= (200 \text{ mg} \times 2) \times 365$  oder  $400 \text{ mg} \times 365$ ) in den Folgejahren. Dies entspricht 716 Tabletten von jeweils 200 mg oder 14 Tabletten je 200 mg und 351 Tabletten je 400 mg im ersten Jahr und 730 Tabletten je 200 mg oder 365 Tabletten je 400 mg für Folgejahre. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Nevirapin 0,4 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patienten von 358 DDD ( $= 143,2 \text{ g} / 0,4 \text{ g}$ ) im ersten Jahr und 365 DDD ( $= 146 \text{ g} / 0,4 \text{ g}$ ) für spätere Jahr.

*Kostenintensives Regime: Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir*

#### *Fosamprenavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 700 mg (EMA 2020d), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 511 g ( $= 700 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 700 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Fosamprenavir 1,4 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von

365 DDD (= 511 g / 1,4 g) pro Patienten. Die Fachinformation von Fosamprenavir führt aus, dass bei einer Kombination mit Ritonavir dies in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich eingenommen werden soll. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

#### *Abacavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten entweder zweimal täglich Gaben von jeweils 300 mg oder einmal täglich 600 mg (EMA 2020h). Dies entspricht 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 219 g (=  $(300 \text{ mg} \times 2) \times 365$  oder  $600 \text{ mg} \times 365$ ). Dies entspricht 730 Tabletten zu je 300 mg oder 365 Tabletten zu je 600 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Abacavir 0,6 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (=  $219 \text{ g} / 0,6 \text{ g}$ ) pro Patienten.

#### *Etravirin*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten Etravirin zweimal täglich in oralen Gaben von jeweils 200 mg (EMA 2020b), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146 g (=  $(200 \text{ mg} \times 2) \times 365$  or  $(2 \times 100 \text{ mg} \times 2) \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten je 200 mg oder 1.460 Tabletten je 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Etravirine 0,4 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (=  $146 \text{ g} / 0,4 \text{ g}$ ) pro Patienten.

#### *Dolutegravir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten in Abhängigkeit von der Resistenzsituation ein- oder zweimal täglich orale Gaben von jeweils 50 mg (EMA 2020e), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 18,25 g (=  $50 \text{ mg} \times 365$ ) bis 36,5 g (=  $50 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 365 bis 730 Tabletten je 50 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (=  $[50 \text{ mg} \times 365] / 50 \text{ mg}$ ) bis 730 DDD (=  $[2 \times 50 \text{ mg} \times 365] / 50 \text{ mg}$ ) pro Patienten.

#### *Enfuvirtid*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten zweimal täglich subkutane Injektionen in einer Dosierung von 90 mg pro Gabe (EMA 2020a), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Dies entspricht einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 65,7 g (=  $(90 \text{ mg} \times 2) \times 365$ ), entsprechend 730 Einheiten für eine subkutane Injektion. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Enfuvirtid 180 mg (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (=  $[2 \times 90 \text{ mg} \times 365] / 180 \text{ mg}$ ).

#### *Ritonavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten – abhängig vom Therapieregime– zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (EMA 2019), entsprechend 365

Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g ( $= 100 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD ( $= 73 \text{ g} / 1,2 \text{ g}$ ) pro Patienten.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Wie in der Festlegung durch den G-BA beschrieben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für jeden Patienten optimiert und daher sehr patientenspezifisch. Außerdem hängt sie von der jeweiligen Resistenzsituation ab, so dass eine Standardtherapie nicht definiert werden kann. Aus diesem Grund wird am Beispiel einer kosteneffektiven Kombinationstherapie und eines kostenintensiven Regimes eine mögliche Kostenspanne aufgezeigt. Für die Beschreibung der zVT werden die gleichen Therapieregime verwendet, die als Kombinationspartner für Ibalizumab vorgeschlagen werden.

### ***Kostengünstige Kombinationstherapie: Darunavir + Ritonavir + Nevirapin***

#### *Darunavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (EMA 2020c), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g ( $= 600 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD ( $= 438 \text{ g} / 1,2 \text{ g}$ ) pro Patienten. Die Fachinformation von Darunavir führt aus, dass bei einer Kombination mit Ritonavir dies in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich eingenommen werden soll. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

#### *Ritonavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (EMA 2019), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g ( $= 100 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD ( $= 73 \text{ g} / 1,2 \text{ g}$ ) pro Patienten.

#### *Nevirapin*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten Nevirapin oral über 14 Tage in einer Initialdosis von 200 mg einmal täglich und danach in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich oder 400 mg einmal täglich (EMA 2020g). Die Behandlungsdauer ist 365 Tage pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 143,2 g ( $= 200 \text{ mg} \times 14 + (200 \text{ mg} \times 2) \times 351$  oder  $200 \text{ mg} \times 14 + 400 \text{ mg} \times 351$ ) im ersten Jahr und 146 g ( $= (200 \text{ mg} \times 2) \times 365$  oder  $400 \text{ mg} \times 365$ ) in den Folgejahren. Dies entspricht 716 Tabletten von jeweils 200 mg oder 14 Tabletten je 200 mg und 351 Tabletten je 400 mg im ersten Jahr und 730 Tabletten je 200 mg oder 365 Tabletten je

400 mg für Folgejahre. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Neviparin 0,4 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patienten von 358 DDD (= 143,2 g / 0,4 g) im ersten Jahr und 365 DDD (= 146 g / 0,4 g) für spätere Jahr.

***Kostenintensives Regime: Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir***

*Fosamprenavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 700 mg (EMA 2020d), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 511 g (= 700 mg × 2 × 365), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 700 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Fosamprenavir 1,4 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 511 g / 1,4 g) pro Patienten. Die Fachinformation von Fosamprenavir führt aus, dass bei einer Kombination mit Ritonavir dies in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich eingenommen werden soll. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

*Abacavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten entweder zweimal täglich Gaben von jeweils 300 mg oder einmal täglich 600 mg (EMA 2020h). Dies entspricht 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 219 g (= (300 mg × 2) × 365 oder 600 mg × 365). Dies entspricht 730 Tabletten zu je 300 mg oder 365 Tabletten zu je 600 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Abacavir 0,6 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 219 g / 0,6 g) pro Patienten.

*Etravirin*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten Etravirin zweimal täglich in oralen Gaben von jeweils 200 mg (EMA 2020b), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146 g (= (200 mg × 2) × 365 or (2 × 100 mg × 2) × 365), entsprechend 730 Tabletten je 200 mg oder 1.460 Tabletten je 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Etravirine 0,4 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 146 g / 0,4 g) pro Patienten.

*Dolutegravir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten in Abhängigkeit von der Resistenzsituation ein- oder zweimal täglich orale Gaben von jeweils 50 mg (EMA 2020e), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 18,25 g (= 50 mg × 365) bis 36,5 g (= 50 mg × 2 × 365), entsprechend 365 bis 730 Tabletten je 50 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen

Jahresverbrauch von 365 DDD (=  $[50 \text{ mg} \times 365] / 50 \text{ mg}$ ) bis 730 DDD (=  $[2 \times 50 \text{ mg} \times 365] / 50 \text{ mg}$ ) pro Patienten.

#### *Enfuvirtid*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten zweimal täglich subkutane Injektionen in einer Dosierung von 90 mg pro Gabe (EMA 2020a), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Dies entspricht einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 65,7 g (=  $(90 \text{ mg} \times 2) \times 365$ ), entsprechend 730 Einheiten für eine subkutane Injektion. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Enfuvirtid 180 mg (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (=  $[2 \times 90 \text{ mg} \times 365] / 180 \text{ mg}$ ).

#### *Ritonavir*

Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (EMA 2019), entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g (=  $100 \text{ mg} \times 2 \times 365$ ), entsprechend 730 Tabletten von jeweils 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (DIMDI 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD (=  $73 \text{ g} / 1,2 \text{ g}$ ) pro Patienten.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Ibalizumab (TROGARZO® 200 mg, Theratechnologies Europe Limited), PZN 16398298	2.445,54 €(Ibalizumab 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 × 1.33 ml)	2.303,77 €[1,77 €; 140,00 €]
Darunavir (DARUNASTA 600 mg, TAD Pharma), PZN 15248728	519,54 €(Darunavir 600 mg Filmtabletten, 60 Stück)	493,00 €[1,77 €; 24,77 €]
Ritonavir (RITONAVIR HEXAL 100 mg, Hexal), PZN 14139641	249,20 €(Ritonavir 100 mg Filmtabletten, 180 Stück)	235,82 €[1,77 €; 11,61 €]
Neviparin (NEVIRAPIN- Hormosan 200 mg, Hormosan), PZN 03068406	260,26 €(Neviparin 200 mg Tabletten, 120 Stück)	245,75 €[1,77 €; 12,74 €]
Fosamprenavir (TELZIR 700 mg, ViiV), PZN 03130795	691,44 €(Fosamprenavir 700 mg Filmtable- ten, 60 Stück)	626,61 €[1,77 €; 63,06 €]
Abacavir (ABACAVIR Accord 300 mg, Accord), PZN 13720888	329,47 €(Abacavir 300 mg Filmtabletten, 60 Stück)	312,18 €[1,77 €; 15,62 €]
Etravirin (INTELENCE 100 mg, Janssen-Cilag), PZN 06733695	647,23 €(Etravirin 100 mg Tabletten, 120 Stück)	609,31 €[1,77 €; 36,15 €]
Etravirin (INTELENCE 200 mg, Janssen-Cilag), PZN 08894758	647,23 €(Etravirin 200 mg Tabletten, 60 Stück)	609,31 €[1,77 €; 36,15 €]
Dolutegravir (TIVICAY 50 mg, ViiV), PZN 07523008	2.081,12 €(Dolutegravir 50 mg Filmtabletten, 90 Stück)	2.079,35 €[1,77 €; 0,00 €]
Enfuvirtid (FUZEON 90 mg/ml, Roche Pharma), PZN 00373474	2.290,52 €(Enfuvirtid 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflaschen, 60 Stück)	2.090,39 €[1,77 €; 198,36 €]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch 1 Rabatt nach § 130 SGB V, 2 Rabatt nach § 130a SGB V Quelle: Lauer-Fischer 2020		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Berechnung der Kosten aller beispielhaft dargestellten Therapien erfolgte auf Grundlage des Apothekenverkaufspreises (Apothekenabgabepreis, AAP) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V. Der für das Jahr 2020 geltende feste Apothekenrabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V beträgt 1,77 € pro Packung. Alle Herstellerrabatte nach § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die in Tabelle 3-12 aufgeführten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) und Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Steuer (Stand 01.07.2020) entnommen (Lauer-Fischer 2020). Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der erforderlichen Wirkstärke ausgewählt.

Der GKV-Preis wurde wie folgt berechnet:

$$\text{GKV-Preis} = \text{AAP} - (\text{Apothekenrabatt} + \text{Herstellerrabatt}).$$

Mögliche Zuzahlungen von Patienten wurden bei der Berechnung der GKV-Kosten nach dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht berücksichtigt (G-BA 2020b; IQWiG 2017).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*



Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln</b>				
Ibalizumab	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Infusionstherapie (Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten); EBM-Ziffer: 02101	1	26
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 der Hilfstaxe)	1	26
<b>In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>				
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Keine	–	–
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Keine	–	–
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>				
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-	Keine	–	–

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann			
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Keine	–	–

Abkürzungen: EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden mehrere notwendige Leistungen identifiziert. Nach den deutsch-österreichischen Leitlinien zur ART bei HIV-Patienten sollte bei allen vorbehandelten HIV-Patienten ein genotypischer Resistenztest mit der EBM-Ziffer 32828 durchgeführt werden (DAIG 2019; KBV 2020). Da der genotypische Resistenztest vor der Entscheidung über die optimale Therapiestrategie durchgeführt werden muss, wird er hier nicht berücksichtigt.

Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels muss Ibalizumab als intravenöse Infusion gegeben werden. 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. Dieses

Leistungen werden mittels der EBM-Ziffer 02101 abgebildet (KBV 2020). Zusätzliche Leistungen (z.B. Einweginfusionssets, Einweginfusionskatheter, Einweginfusionsnadeln und Einwegbiopsienadeln) können als Praxisbedarf erstattet werden. Darüber hinaus ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern nach der „Hilfstaxe“ erforderlich.

Die Untersuchung, die gemäß der Fachinformation von Abacavir erforderlich ist (Untersuchung auf das Allel HLA-B\*5701 (Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C, EBM-Ziffer 32935)) (EMA 2020h; KBV 2020) werden nicht berücksichtigt, da sie vor der Entscheidung über die Therapie erforderlich ist und sowohl für den möglichen Kombinationspartner von Ibalizumab als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie erforderlich ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
EBM-Ziffer 02101: Infusionstherapie	18.13 €
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 der Hilfstaxe), je Infusion	71.00 €
Abkürzungen: EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung Quellen: GKV-Spitzenverband 2020; KBV 2020	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Ibalizumab wird mittels einer intravenösen Infusion gegeben und erfordert eine Beobachtung in der Praxis (EMA 2020f). Auf Grundlage des einheitlichen Bewertungsmaßstabs führt dies zu Kosten von 18,13 € pro Infusion (EBM-Ziffer: 02101) (KBV 2020).

Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurden dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ gültig ab 01. Oktober 2009 und der 10. Ergänzungsvereinbarung gültig seit 31. März 2020 entnommen. Darin ist in Anhang 3 Teil 2 Punkt 8 festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 € pro gebrauchsfertiger Einheit erhoben wird (GKV-Spitzenverband 2020).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln</b>			
Ibalizumab	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Infusionstherapie (Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten); EBM-Ziffer: 02101	471.38 €
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 der Hilfstaxe)	1,846.00 €
<b>In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>			
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Keine	–
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Keine	–

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>			
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Keine	–
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Keine	–
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; KBV: Kassenärztliche Bundesvereinigung Quellen: GKV-Spitzenverband 2020; KBV 2020			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln</b>					
Ibalizumab	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Erstes Jahr: 126.707,35 € Weitere Jahre: 119.796,04 €	Alle Jahre: 471,38 €	Alle Jahre: 1.846,00 €	Erstes Jahr: 129.024,73 € Weitere Jahre: 122.113,42 €
<b>In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>					
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Darunavir: 5998,17 € Ritonavir: 956,38 € Nevirapin: Erstes Jahr: 1466,31 € Weitere Jahre: 1494,98 € <b>Gesamt: 8.420,86 € (erstes Jahr)</b> <b>8.449,53 € (weitere Jahre)</b>	0 €	0 €	<b>Gesamt: 8.420,86 € (erstes Jahr)</b> <b>8.449,53 € (weitere Jahre)</b>
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Fosamprenavir: 7.623,76 € Abacavir: 3.798,19 € Etravirin: 7.413,27 € Dolutegravir: 8.432,92 €– 16.865,84 € Enfuvirtid: 25.433,08 €	0 €	0 €	<b>Gesamt: 53.657,60 €–</b> <b>62.090,52 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		Ritonavir: 956,38 € <b>Gesamt: 53.657,60 €– 62.090,52 €</b>			
<b>Ibalizumab + (Darunavir + Ritonavir + Nevirapin)</b> <b>oder</b> <b>Ibalizumab + (Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir)</b>		Erstes Jahr: 135.128,21 €– 188.797,87 €  Weitere Jahre: 128.245,57 €– 181.886,56 €	Alle Jahre: 471,38 €	Alle Jahre: 1.846,00 €	Erstes Jahr: 137.445,59 €– 191.115,25 €  Weitere Jahre: 130.562,95 €– 182.443,94 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)</b>					
Darunavir + Ritonavir + Nevirapin	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Darunavir: 5998,17 € Ritonavir: 956,38 € Nevirapin: Erstes Jahr: 1466,31 € Weitere Jahre: 1494,98 € <b>Gesamt: 8.420,86 € (erstes Jahr) 8.449,53 € (weitere Jahre)</b>	0 €	0 €	<b>Gesamt: 8.420,86 € (erstes Jahr) 8.449,53 € (weitere Jahre)</b>
Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir	Behandlung von Erwachsenen mit einer multi-resistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Fosamprenavir: 7.623,76 € Abacavir: 3.798,19 € Etravirin: 7.413,27 € Dolutegravir: 8.432,92 €– 16.865,84 € Enfuvirtid: 25.433,08 € Ritonavir: 956,38 € <b>Gesamt: 53.657,60 €– 62.090,52 €</b>	0 €	0 €	<b>Gesamt: 53.657,60 €– 62.090,52 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
Spanne für (Darunavir + Ritonavir + Nevirapin) oder (Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir)		Erstes Jahr: 8.420,86 €–62.090,52 € Weitere Jahre: 8.449,53 €–62.090,52 €	0 €	0 €	Erstes Jahr: 8.420,86 €–62.090,52 € Weitere Jahre: 8.449,53 €–62.090,52 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 Quelle: Theratechnologies 2020					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ibalizumab ist bei erwachsenen Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes suppressives antivirales Schema zusammengestellt werden kann (EMA 2020f). Basierend auf den in Abschnitt 3.2.3 vorgestellten epidemiologischen Daten zu Inzidenz und Prävalenz wurde in Abschnitt 3.2.4 die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2020 abgeleitet.

Mögliche Faktoren, die die Verschreibung von Ibalizumab beeinflussen, werden im Folgenden beschrieben.



### **Arzt- und Patienten-Präferenzen**

Gerade in der vorliegenden Patientenpopulation sind die individuelle Resistenzsituation, die Therapieerfahrung sowie die Patienten- und Arztpräferenzen für eine Therapieentscheidung relevant.

### **Kontraindikationen**

Gemäß der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ibalizumab ist eine Behandlung mit Ibalizumab bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der anderen in Abschnitt 6.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannten Inhaltsstoffe nicht angezeigt (EMA 2020f). Es liegen derzeit keine Daten über den Anteil der Patienten in der Indikation vor, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibalizumab oder gegen die in Abschnitt 6.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ibalizumab aufgeführten Wirkstoffe leiden. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, diese Kontraindikationen bei der Berechnung des Versorgungsanteils aufgrund der Daten zu berücksichtigen.

In der Zusammenfassung der oben genannten Aspekte ist es nicht möglich, eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile bzw. deren Veränderungen vorzunehmen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine fundierte Schätzung des erwarteten Marktanteils und / oder seiner Veränderungen ist aus den oben genannten Gründen nicht möglich. Somit können keine Veränderungen der jährlichen Therapiekosten plausibel nachgewiesen werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Informationen zum Behandlungsmodus von Ibalizumab wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ibalizumab (Trogarzo®) mit Stand Juli 2020 entnommen (EMA 2020f). Informationen zum Behandlungsmodus der Begleitmedikation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen (EMA 2020a, 2020b, 2020c, 2020d, 2020e, 2020g, 2020h), die alle am 13.07.2020 auf der Internetseite der EMA abgerufen wurden. Die Angaben zur DDD wurden der vom DIMDI herausgegebenen aktuellen Version des amtlichen ATC-Index für Deutschland entnommen (DIMDI 2020).

Abschnitt 3.3.3: Die Preisinformationen wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 01.07.2020 entnommen (Lauer-Fischer 2020). Die Berechnung der Rabatte für die gesetzliche Krankenversicherung erfolgte auf Grundlage von §§ 130 and 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Um eventuell erforderliche Zusatzleistungen zu ermitteln, wurden die Angaben in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aller gelisteten Wirkstoffe überprüft. Für die Kosteninformationen wurden der EBM und die Hilfstaxe herangezogen (GKV-Spitzenverband 2020; KBV 2020).

Abschnitt 3.3.5: Die Daten ergeben sich aus der Kombination der Informationen aus den Abschnitten 3.2.4 und 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Informationen basieren auf eigenen Berechnungen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG) 2019. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV Infektion: S2K Version 8, Stand: 10.04.2019; AWMF-Register-Nr.: 055-001*. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>, abgerufen am: 30.06.2020.
2. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2020. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>, abgerufen am: 13.07.2020.

3. European AIDS Clinical Society (EACS) 2019. *Guidelines Version 10.0 November 2019*. Verfügbar unter: [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf), abgerufen am: 24.01.2020.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Norvir (Ritonavir)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 16.07.2020.
5. European Medicines Agency (EMA) 2020a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Fuzeon (Enfuvirtid)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 13.07.2020.
6. European Medicines Agency (EMA) 2020b. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Intelence (Etravirin)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intelence-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intelence-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 13.07.2020.
7. European Medicines Agency (EMA) 2020c. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Prezista (Darunavir)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 13.07.2020.
8. European Medicines Agency (EMA) 2020d. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Telzir (Fosamprenavir)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/telzir-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/telzir-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 13.07.2020.
9. European Medicines Agency (EMA) 2020e. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tivicay (Dolutegravir)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 13.07.2020.
10. European Medicines Agency (EMA) 2020f. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trogarzo (Ibalizumab)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 09.07.2020.
11. European Medicines Agency (EMA) 2020g. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Viramune (Neviparin)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viramune-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viramune-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 13.07.2020.
12. European Medicines Agency (EMA) 2020h. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Ziagen (Abacavir)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ziagen-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ziagen-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 13.07.2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir/Lamivudin*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

- 268-6322/2020-02-06 AM-RL-XII Dolutegravir-Lamivudin D-465 TrG.pdf, abgerufen am: 15.07.2020.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Verfahrensordnung. In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Januar 2020: In der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. Januar 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.06.2020 B1; in Kraft getreten am 5. Juni 2020.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO\\_2020-01-16\\_iK-2020-06-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO_2020-01-16_iK-2020-06-05.pdf), abgerufen am: 24.07.2020.
15. GKV-Spitzenverband 2020. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen / Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand 1. März 2020.* Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf), abgerufen am: 17.07.2020.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017.* Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf), abgerufen am: 24.07.2019.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2020.* Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf), abgerufen am: 10.07.2020.
18. Lauer-Fischer 2020. *Produkte zur Behandlung der HIV: Lauer-Taxe Auszug: Preis- und Produktstand 01.07.2020.* Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 03.07.2020.
19. Theratechnologies 2020. *Eigene Berechnungen zu Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) – Anwendungsgebiet A. Data on file.*

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Ibalizumab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Trogarzo<sup>®</sup> (Ibalizumab) übernommen (EMA 2020).

#### **Anwendungsgebiet**

Trogarzo ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt.

#### ***Dosierung***

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, siehe Abschnitt 5.1.

#### ***Versäumte Dosis***

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. Anschließend ist die Gabe der Erhaltungsdosis (800 mg) alle 2 Wochen wiederaufzunehmen.

#### ***Ältere Patienten***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibalizumab bei geriatrischen Patienten ( $\geq 65$  Jahre alt) ist nicht erwiesen.

#### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibalizumab bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Zur intravenösen Anwendung. Die verdünnte Ibalizumab-Lösung muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Ibalizumab ist als intravenöse Infusion zu verabreichen. Ibalizumab ist nicht als intravenöse Schnellinjektion oder als intravenöse Bolusinjektion 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.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

**Übertragung von HIV**

Zwar reduziert eine wirksame virale Suppression mit einer antiretroviralen Therapie erwiesenermaßen das Risiko einer sexuellen Übertragung, jedoch ist ein Restrisiko nicht auszuschließen. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vorbeugung einer Übertragung gemäß nationalen Leitlinien zu ergreifen.

**Inflammatorisches Immunkonstitutions-Syndrom (IRIS)**

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwerwiegende klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der cART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Etwaige

---

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. IRIS wurde bei 2 von 153 Patienten berichtet, die in klinischen Studien der Phase 2b und Phase 3 mit Ibalizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### ***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***

Ibalizumab enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) in jeder Aufsättigungsdosis von 2000 mg oder Erhaltungsdosis von 800 mg, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf dem Wirkmechanismus und der Zielstruktur-vermittelten Arzneimittel-Disposition von Ibalizumab ist nicht davon auszugehen, dass bei Anwendung von Ibalizumab pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Gebärfähige Frauen***

Es wird empfohlen, dass gebärfähige Frauen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

#### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ibalizumab bei Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Humanes Immunglobulin (IgG) ist bekanntermaßen plazentagängig. Die Anwendung von Ibalizumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

#### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Ibalizumab/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Humanes IgG geht bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über und sinkt kurz danach auf geringe Konzentrationen ab; daher kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden, und Ibalizumab ist während der Stillzeit nicht anzuwenden.

Um eine Übertragung von HIV auf den Säugling zu vermeiden, wird empfohlen, dass mit HIV infizierte Frauen Ihre Kinder unter keinen Umständen stillen.

#### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ibalizumab auf die menschliche Fertilität vor.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ibalizumab hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindelgefühl, Übelkeit, Ermüdung und Kopfschmerzen wurden während der Behandlung mit Ibalizumab gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sind anzuweisen, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, bis die Symptome abklingen.

### **Überdosierung**

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel gegen eine Ibalizumab-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf alle Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung anzuwenden. Nach Bedarf sind unterstützende Standardmaßnahmen anzuwenden, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gibt es keine anderen als die oben genannten Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ibalizumab ist ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (EMA 2020).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gibt es keine anderen als die oben genannten Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gibt es keine anderen als die oben genannten Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Risikomanagementplan (RMP) für Ibalizumab enthält Informationen über Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Ibalizumab festgestellt wurden, und listet die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominderung auf. Die folgenden Informationen wurden aus dem European Public Assessment Report (EPAR) übernommen (EMA 2019):

Tabelle 3-17: Sicherheitsbedenken

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Inflammatorisches Immunrestitutions-Syndrom (IRIS)
Fehlende Informationen	Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen Anwendung bei älteren Patienten (> 65 Jahre alt) Langzeitsicherheit
Abkürzung: IRIS: Inflammatorisches Immunrestitutions-Syndrom	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS)	Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Abschnitt 4.6 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation, Schwangerschaft und Stillzeit	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei älteren Patienten	Abschnitt 5.2 der Fachinformation	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langzeitsicherheit	Abschnitt 4.8 der Fachinformation	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Abkürzung: IRIS: Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom		

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten reichen aus, um die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominderung zu überwachen. Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sind für alle Sicherheitsbedenken vorgesehen (EMA 2020).

Tabelle 3-19: Übersicht der erforderlichen Post-Zulassungs-Studien

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-authorisation efficacy Study, PAES): Zur weiteren Beschreibung der Wirksamkeit von Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, bei denen anderweitig keine Etablierung eines suppressiven antiviralen Regimes möglich ist, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Studie basierend auf Daten aus einem Arzneimittelregister durchführen und deren Ergebnisse einreichen. Diese Studie ist gemäß einem vereinbarten Prüfplan durchzuführen.	Einreichung des Abschlussberichts: 31. Oktober 2025
Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; PAES: Post-authorisation efficacy Study	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gibt es keine anderen als die oben genannten Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Weitere Anforderungen sind nicht bekannt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen für Abschnitt 3.4 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EMA 2020) und dem EPAR für Ibalizumab (Trogarzo<sup>®</sup>) (EMA 2019) entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2019. *CHMP assessment report Trogarzo: International non-proprietary name: ibalizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004961/0000.* Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trogarzo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trogarzo-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 09.07.2020.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trogarzo (Ibalizumab).* Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 09.07.2020.



### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Art der Anwendung	<p>Zur intravenösen Anwendung</p> <p>Die verdünnte Ibalizumab-Lösung muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.</p> <p>Ibalizumab <u>ist</u> als intravenöse Infusion zu verabreichen. Ibalizumab <u>ist nicht</u> als intravenöse Schnellinjektion oder als intravenöse Bolusinjektion zu verabreichen.</p> <p>Die Dauer der ersten Infusion (Aufsättigungsdosis) <u>sollte</u> mindestens 30 Minuten betragen. Wenn keine infusionsbedingten Nebenwirkungen aufgetreten sind, <u>kann</u> die Dauer der nachfolgenden Infusionen (Erhaltungsdosen) auf mindestens 15 Minuten reduziert werden.</p> <p>Nach Abschluss der Infusion mit 30 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung spülen.</p> <p>Alle Patienten <u>müssen</u> 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, <u>ist</u> die Infusion</p>	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		abzusetzen und geeignete medizinische Therapien <u>sind</u> anzuwenden. Ein prophylaktisches Arzneimittel vor jeder Infusion ist nicht erforderlich. Wenn beim Patienten keine infusionsbedingten Nebenwirkungen auftreten, <u>kann</u> die Beobachtungszeit nach der Infusion anschließend auf 15 Minuten reduziert werden. (Seite 3, Abschnitt 4.2)	
2	Rückverfolgbarkeit	Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, <u>müssen</u> die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS)	Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwerwiegende klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der cART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und <i>Pneumocystis jirovecii</i> -Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome <u>sollten</u> untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. (Seite 3/4, Abschnitt 4.4)	Nein
4	Ausschlag	Ausschläge traten häufig auf. Im Allgemeinen begannen Ausschläge frühzeitig (d. h. innerhalb von 1 bis 3 Wochen ab der ersten Dosis Ibalizumab), waren von leichter bis mäßiger Intensität und klangen innerhalb von 1 bis 3 Wochen fortgesetzter Anwendung von Ibalizumab ab. Im Falle eines Ausschlags <u>wird empfohlen</u> , dass der Patient überwacht und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung eingeleitet wird (z. B. Kortikosteroide und/oder Antihistaminika). (Seite 5, Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen)	Nein

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	Überdosierung	Es gibt kein bekanntes Gegenmittel gegen eine Ibalizumab-Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung <u>wird empfohlen</u> , den Patienten auf alle Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung anzuwenden. Nach Bedarf <u>sind</u> unterstützende Standardmaßnahmen anzuwenden, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. (Seite 6, Abschnitt 4.9)	Nein
Abkürzungen: cART: antiretrovirale Kombinationstherapie; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IRIS: Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Es wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit dem Datum 09.07.2020 herangezogen (EMA 2020).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.*

Es wurden keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Teil des EBM sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die aktuelle EBM-Version (2020/Q3) verwendet (KBV 2020).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trogarzo (Ibalizumab)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 09.07.2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2020*. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf), abgerufen am: 10.07.2020.