

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fostemsavir (Rukobia)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)	16
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Offene Phase bis Woche 96 - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 1-9: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBV im Vergleich zu Placebo + OBV nach 96 Wochen.....	22
Tabelle 1-10: Ergebnisse der Studien 205888 (BRIGHTE) und TMB-301 nach 24 Wochen.....	23
Tabelle 1-11: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBV im Vergleich zu Ibalizumab + OBV nach 24 Wochen.....	23
Tabelle 1-12: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBV im Vergleich zu OBV inkl. DTG nach 24 Wochen.....	26
Tabelle 1-13: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBV im Vergleich zu OBV inkl. DTG nach 48 Wochen.....	26
Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Strukturformel Fostemsavir.....	10

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AD	Absolute Differenz
AI	Attachment-Inhibitor
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ART	antiretrovirale Therapie
ASK	Arzneimittelkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalie-Virus
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D4T	Stavudin
DDI	Didanosin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRV/r	Ritonavir-geboostertes Darunavir
DSU	Decision Support Unit
DTG	Dolutegravir
EACS	European AIDS Clinical Society
EI	Entry-Inhibitor
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fusionsinhibitor
FTC	Emtricitabin
FTR	Fostemsavir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp-120	Glykoprotein 120
GSS	Genotypic Susceptibility Score
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HTE	Stark vorbehandelt (heavily treatment-experienced)
INI	Integrase-Inhibitor
K65R	Austausch Lysin gegen Arginin an Position 65 in der reversen Transkriptase Sequenz
KI	Konfidenzintervall
L74V	Austausch Leucin gegen Valin an Position 74 in der reversen Transkriptase Sequenz
LPV/r	Ritonavir-geboostertes Lopinavir
M184V	Austausch Methionin gegen Valin an Position 184 in der reversen Transkriptase Sequenz
MAIC	Matching-adjusted Indirect Comparison
MD	Mittelwertsdifferenz
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MW	Mittelwert
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie
p	p-Wert
PI	Protease-Inhibitor
PSS	Phenotypic Susceptibility Score
PZN	Pharmazentralnummer
Q151M	Austausch Glutamin gegen Methionin an Position 151
QTc	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus)
RAM	Majore Resistenz-assoziierte Mutation
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RNS	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SLR	Systematische Literaturrecherche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

T69ins	Insertion eines Tyrosins an Position 69 in der reversen Transkriptase Sequenz
TAF	Tenofoviralfenamid
TAM	Thyminanaloga Mutation
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ZNS	Zentralnervensystems

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare GmbH
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare BV
Anschrift:	Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fostemsavir
Handelsname:	Rukobia*
ATC-Code:	J05AX29
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42949
Pharmazentralnummer (PZN)	16596911 (60 Retardtabletten) 16596928 (3x60 Retardtabletten)
ICD-10-GM-Code	B20, B21, B22, B23.8, B24; Z21
Alpha-ID	I97843 Humanes Immundefizienz – Virus mit Resistenz gegen Proteinaseinhibitoren I97842 Humanes Immundefizienz – Virus mit Resistenz gegen Virustatika Die hier zitierten Alpha ID Nummer decken nicht vollständig den Indikationsbereich, bezogen auf die Resistenz weiterer Wirkstoffe, von Fostemsavir ab. Weitere klarifizierende Alpha ID Nummern sind in der aktuellen Version der Alpha ID Liste (2021) nicht gelistet.

* Rukobia ist Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert

Das zu bewertende Arzneimittel enthält den Wirkstoff Fostemsavir und wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ-1 (HIV-1) eingesetzt. Rukobia ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht, zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fostemsavir (FTR) zählt zu den sogenannten Attachment-Inhibitoren (AI) und ist eine Methylphosphat-Prodrug von Temsavir. Es verhindert das Eindringen des HI-Viruspartikels in die Zelle, indem es an das virale Glykoprotein 120 (gp120) auf der Oberfläche des HI-Virus bindet und somit das Andocken (*attachment*) des HI-Viruspartikels an den CD4 (*Cluster of Differentiation 4*)-Rezeptor auf der Oberfläche CD4+-Zellen und anderer Immunzellen blockiert. Da die Bindung direkt an gp120, also ein virales Protein erfolgt und nicht an einen zellulären Rezeptor, ist Fostemsavir unabhängig des viralen Tropismus bei multiplen HIV-1-Subtypen aktiv und stellt somit einen neuartigen Wirkmechanismus innerhalb seiner Klasse, ohne bisher bekannte Kreuzresistenzen, dar.

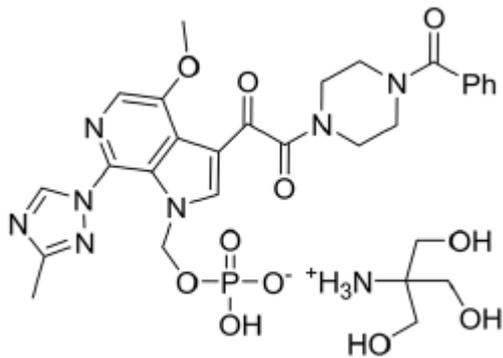


Abbildung 1-1: Strukturformel Fostemsavir

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Rukobia ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	04.02.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	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
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

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

Am 15.11.2019 hat ViiV Healthcare ein Beratungsgespräch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beantragt. Im Beratungsgespräch vom 14.02.2020 wurde vom G-BA die ZVT für Rukobia bestimmt. Die vom G-BA übermittelte Vorgangsnummer lautet 2019-B-281.

Entsprechend des Anwendungsgebietes wurde folgende ZVT für Rukobia in Kombination mit anderen Arzneimitteln definiert:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Damit entspricht die von ViiV Healthcare in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen vorgeschlagene ZVT der vom G-BA festgelegten ZVT.

Der G-BA hat in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch ergänzt, dass für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet wird, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Zudem weist der G-BA darauf hin, dass die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie vor der Gruppenzuordnung erfolgen sollte. Der G-BA ergänzt darüber hinaus, dass für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1, deren derzeitige antiretrovirale Therapie versagt, eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorliegt und die Fortführung der zuvor unzureichenden Therapie keine zweckmäßige Therapieoption darstellt.

Auf der Basis der gängigen Leitlinienempfehlungen sollte ein aktives antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Substanzen beinhalten. Basierend auf der Indikation von Fostemsavir, handelt es sich hier um Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht. Hinzu kommt, dass sich aufgrund der weitreichenden Resistenzen in der Zielpopulation, nicht mehr sagen lässt, aus welcher Substanzklasse das Regime im Einzelfall gebildet werden muss. Aus diesem Grund ist es per Definition im betrachteten therapeutischen Anwendungsgebiet nur möglich, mit Fostemsavir oder neuerdings auch mit Ibalizumab ein stabil supprimierendes Regime bei Patienten mit multiresistentem HIV-1 zu konstruieren. Somit kann es auch unter Gesichtspunkten einer geeigneten ZVT, keine geeignete Arzneimittelkombination ohne Fostemsavir oder Ibalizumab geben.

Grundlage für die Zulassung und die Nutzenbewertung bildet die noch nicht abgeschlossene BRIGHT-E-Studie. Die Studie untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fostemsavir bei Patienten mit einer multiresistenten HIV-1 Infektion in einer randomisierten Kohorte und einer nicht-randomisierten Kohorte.

Beide Kohorten beschreiben Patientenpopulationen, für die kein funktionsfähiges Regime aus den verbleibenden aktiven Wirkstoffen gebildet werden kann. In die randomisierte Kohorte wurden 272 Patienten mit multiresistentem HIV-1 eingeschlossen, die sich zum Zeitpunkt des Screenings auf einem aktuell versagenden Therapieregime befinden, eine Viruslast von ≥ 400 HIV-1 RNA Kopien/ml haben, sowie noch über mindestens einen verbleibenden voll aktiven Wirkstoff in maximal zwei Wirkstoffklassen verfügen, für die jedoch kein funktionsfähiges Regime aus den verbleibenden aktiven Wirkstoffen gebildet werden kann. In dieser Kohorte erfolgt zunächst eine randomisierte, doppel-blinde und Placebo-kontrollierte acht-tägige Phase, in welcher die Patienten im Verhältnis 3:1 entweder 600 mg 2-mal täglich Fostemsavir zuzüglich zur gegenwärtig versagenden Therapie bzw. im Vergleichsarm Placebo zuzüglich zur gegenwärtig versagenden Therapie erhalten. Beginnend mit Tag neun werden alle Patienten

in einer unverblindeten Fortsetzungsphase weiterbehandelt, in der alle Patienten Fostemsavir 600 mg 2-mal täglich zuzüglich einer patientenindividuellen optimierten Hintergrundtherapie (OBT) erhalten.

In die nicht-randomisierte Kohorte wurden 99 Patienten mit multiresistentem HIV-1 eingeschlossen, welche sich zum Zeitpunkt des Screenings auf einem gegenwärtig versagenden Therapieregime mit ≥ 400 HIV-1 RNA Kopien/ml befinden und keine vollaktive Substanz in einer Wirkstoffklasse mehr zur Verfügung haben. Die Patienten in dieser Kohorte erhielten Fostemsavir 600 mg 2-mal täglich zuzüglich einer OBT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) für die randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) und für die offene Phase bis Woche 96, Ergebnisse des matching-adjusted indirect comparison (MAIC) zum Vergleichsarm (Placebo plus OBT) der BENCHMRK-Studien, des MAIC zum Vergleichsarm (OBT inkl. Dolutegravir (DTG)) der VIKING-3 Studie und des MAIC mit der einarmigen (Ibalizumab + OBT) TMB-301 Studie dargestellt. Auf dieser Basis wird ein patientenrelevanter, medizinischer Zusatznutzen für Fostemsavir abgeleitet.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population: Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8): FTR 600 mg (N=203) vs. Placebo (N=69)	
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)
Mortalität	
Todesfälle	FTR 600 mg: n = 0 Placebo: n = 1 (1%)
Morbidität	
Viruslast Mittelwertsdifferenz	MD: -0.625 (-0,810;-0,441); p<0,0001
Viruslast Responder Rückgang >0,5 log ₁₀ Kopien/ml	FTR 600 mg: 131 (64,53%) Placebo: 13 (18,84%) AD: 45,69% (KI: 32,95; 55,45) RR: 0,29 (KI: 0,18; 0,48)
Viruslast Responder Rückgang >1,0 log ₁₀ Kopien/ml	FTR 600 mg: 45,81% Placebo: 10,14% AD: 35,67% (KI: 24,16; 44,25) RR: 0,22 (KI: 0,11; 0,45)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population: Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8): FTR 600 mg (N=203) vs. Placebo (N=69)	
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)
Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut Mittelwertsdifferenz	MD: -0,4 (KI: -16,8; 16,0)
Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ Mittelwertsdifferenz	MD: 0,617 (KI: 0,082; 1,151)
CD8+ Zellzahl Absolut Mittelwerte (SD)	FTR 600 mg: 39,7 (277,94) Placebo: 52,0 (305,02)
CD4+/ CD8+ Zellzahl Relativ Mittelwertsdifferenz	FTR 600 mg: 0,0 (0,051) Placebo: 0,02 (0,065)
Unerwünschte Ereignisse	
Unerwünschte Ereignisse	FTR 600 mg: n = 83 (41%) Placebo: n = 22 (32%) RR: 1,28 (0,87; 1,88)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	FTR 600 mg: n = 4 (2%) Placebo: n = 2 (3%) RR: 0,68 (0,13; 3,63)
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 oder 4	FTR 600 mg: n = 5 (2%) Placebo: n = 4 (6%) RR: 0,42 (0,12; 1,54)
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	FTR 600 mg: n = 3 (1%) Placebo: n = 2 (3%) RR: 0,51 (0,09; 2,99)
Ereignisse der CDC-Kategorie C	FTR 600 mg: n = 2 (<1%) Placebo: n = 1 (1%) RR: 0,68 (0,06; 7,38)
MD: Mittelwertsdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; AD: Absolute Differenz; KI: 95% Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (eigene Berechnung)	

Die antiretrovirale Wirkung von Fostemsavir zeigte sich in der kurzen randomisierten Phase sehr deutlich und mit statistisch signifikanten Ergebnissen im Vergleich zu Placebo, sowohl für die mittlere Verringerung der Viruslast, wie auch durch die statistisch signifikant höhere Anzahl der Patienten mit relevanter Verringerung der Viruslast von >0,5 log₁₀ Kopien/ml bzw. >1,0 log₁₀ Kopien/ml. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Fostemsavir und Placebo.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Offene Phase bis Woche 96 - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population: Offene Phase bis Woche 96			
Patientenrelevanter Endpunkt	Randomisierte Kohorte FTR 600 mg (N=272)	Nicht-Randomisierte Kohorte FTR 600 mg (N=99)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
Todesfälle	n = 12 (4%)	n = 17 (17%)	-
Morbidität			
Viruslast Mittelwertsdifferenz	MW (SD) = -2,476 (1,1984)	MW (SD) = -1,546 (1,4031)	nicht quantifizierbar
Viruslast Responder Viruslast <40 Kopien/ml	n = 177 (65%)	n = 40 (40%)	nicht quantifizierbar
Viruslast Responder Viruslast <200 Kopien/ml	n = 189 (69%)	n = 43 (43%)	nicht quantifizierbar
Viruslast Responder Viruslast <400 Kopien/ml	n = 190 (70%)	n = 45 (45%)	nicht quantifizierbar
Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut, Mittelwerte	MW (SD) 204,7 (191,28)	MW (SD) 119,1 (201,76)	nicht quantifizierbar
Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ, Mittelwerte	MW (SD) 8,44 (6,409)	MW (SD) 3,91 (4,760)	
Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut, Mittelwert	MW (SD) 115,3 (455,62)	MW (SD) 216,6 (486,14)	
Veränderung der CD4+/ CD8+ Zellzahl Absolut Mittelwertsdifferenz	MW (SD) 0,24 (0,223)	MW (SD) 0,08 (0,134)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung des EQ-5D VAS	MW (SD) 9,7 (20,60) p <0,0001*	MW (SD) 5,3 (19,25) p=0,0304*	-
Veränderung des Functional assessment of HIV infection (FAHI)	MW (SD) 5,3 (23,97) p=0,0019*	MW (SD) 4,9 (26,40) p=0,1472*	-

205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population: Offene Phase bis Woche 96			
Patientenrelevanter Endpunkt	Randomisierte Kohorte FTR 600 mg (N=272)	Nicht-Randomisierte Kohorte FTR 600 mg (N=99)	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse	n = 249 (92%)	n = 98 (99%)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	n = 92 (34%)	n = 48 (48%)	-
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 oder 4	n = 78 (29%)	n = 49 (49%)	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	n = 14 (5%)	n = 12 (12%)	-
Ereignisse der CDC-Kategorie C	n = 23 8%)	n = 15 (15%)	-
* gepaartert-Test, Vergleich zu Baseline MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;			

Das oberste Therapieziel laut gängiger Leitlinien ist die Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, um damit eine Erholung des Immunstatus zu erreichen bei gleichzeitiger Verminderung der Inflammation, die aufgrund einer HIV-Infektion bei Patienten vorliegt. Auch wenn dieses Ziel bei Patienten, die auf eine lange Therapiehistorie zurückblicken und im Zuge einer antiretroviralen Therapie Resistenz-assoziierte Mutationen angehäuft haben, mitunter oft schwer zu erreichen ist, ist es umso wichtiger, die Viruslast auf einem möglichst niedrigen Niveau zu halten, nicht nur unter dem Aspekt einer weiteren Übertragbarkeit der Infektion auf andere Menschen, sondern auch um einem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.

Der signifikante Abfall der Viruslast in der vorliegenden BRIGHTE-Studie unter Fostemsavir zu Tag 8 gegenüber Baseline kann daher für diese besonders vulnerable Patientenpopulation als ein klinisch relevanter Wert eingestuft werden. Im weiteren Langzeitverlauf zu Woche 96 weisen 40% in der nicht-randomisierten und 65% in der randomisierten Kohorte eine Viruslast <40 Kopien/ml auf bei gleichzeitig positivem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Sinkt die CD4-Zellzahl unter einen Schwellenwert von 200 Zellen/ μ l, steigt aufgrund des fortgeschrittenen Immundefekts das Risiko AIDS-definierender Erkrankungen. Laut Leitlinien wird für bestimmte opportunistische Infektionen eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, um diese möglichst zu verhindern. Neben dem virologischen Erfolg ist somit auch der immunologische Erfolg von besonders hoher Bedeutung, insbesondere bei der in der BRIGHTE

Studie eingeschlossenen Population. Besonders hervorzuheben ist daher der in Tabelle 1-8 aufgeführte mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl von 204,7 Zellen/ μ l bei Patienten der randomisierten Kohorte bzw. 119,1 Zellen/ μ l bei Patienten der nicht-randomisierten Kohorte. Mitunter hat dieser Anstieg die Folge, dass bei Patienten, aufgrund der Erholung des Immunsystems, zum einen HIV-assoziierte oder AIDS-definierende Erkrankungen verhindert werden können und zum anderen auf eine medikamentöse Prophylaxe für bestimmte HIV-assoziierte oder AIDS-definierende Erkrankungen gegebenenfalls verzichtet werden kann. Damit einhergehend kann also auch die Krankheitsprogression verhindert werden.

Darüber hinaus zeigt sich in den Ergebnissen der beiden Endpunkte für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität, EQ-5D VAS und FAHI, für beide Kohorten eine Verbesserung der Lebensqualität nach 96 Wochen im Vergleich zu Baseline. Diese Verbesserung ist für den EQ-5D VAS in beiden Kohorten und für den FAHI in der randomisierten Kohorte statistisch signifikant.

Unter Berücksichtigung der Therapiehistorie und der Krankheitsschwere, insbesondere in der nicht-randomisierten Kohorte, sind die gezeigten Studienergebnisse für diese stark vorbehandelte Patientenpopulation mit multiresistenter HIV-1 Infektion in ihrer Aussagekraft besonders hervorzuheben. Zusammengenommen zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Fostemsavir in den zentralen Morbiditätsendpunkten.

Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC)

Zur Unterstützung der Ergebnisse der offenen Phase der Studie 205888 (BRIGHTE) wurden, zeitlich versetzt, zwei separate MAICs durchgeführt. Es wurde jeweils eine systematische Literaturrecherche (SLR) zur Identifizierung von Studien durchgeführt, die eine stark-vorbehandelte Patientenpopulation einschließen, die sich eng an den Einschlusskriterien der Studie 205888 (BRIGHTE) orientiert. Die Studien wurden dann auf ihre Eignung für die Aufnahme in die MAIC-Analyse gefiltert, wobei Ein-/Ausschlusskriterien, die Frage, ob wesentliche Endpunkte berichtet wurden, und die klinische Bewertung durch Experten berücksichtigt wurden. Anschließend wurde, mit der Neugewichtung der individuellen Patientendaten der 205888 (BRIGHTE), ein MAIC durchgeführt, um so einen indirekten Behandlungsvergleich mit OBt behandelten Populationen durchzuführen. Für die Analysen wurden die Daten der randomisierten Kohorte und der nicht-randomisierten Kohorte der 205888 (BRIGHTE) kombiniert, um die verfügbare Stichprobengröße für die MAIC-Analysen zu maximieren.

Vergleich zu BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2, und TMB-301

Details zur verwendeten Methodik für den MAIC mit BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2, sowie mit TMB-301 und seiner Durchführung finden sich im Studienbericht zum MAIC.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirksamkeit von Fostemsavir + OBt der offenen Phase der 205888 (BRIGHTE) gegenüber Placebo + OBt bei der Behandlung von stark vorbehandelten Patienten abzuschätzen. Die untersuchten Endpunkte sind:

- Veränderung der CD4+ Zellzahl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Virologisch supprimierte Patienten
- Anzahl der Studienabbrecher

Durch die ausführliche Literaturrecherche wurden die BENCHMRK-1 und -2-Studien und die TMB-301 als am besten für den MAIC geeignet identifiziert. Für diese Studien, die eine vergleichbare Patientenpopulation aufweisen, liegen Ergebnisse nach 96 Wochen bzw. 24 Wochen vor.

Vergleich zu BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2

Für den MAIC wurden die individuellen Patientendaten in der 205888 (BRIGHTE) neu gewichtet, um anschließend den indirekten Vergleich mit dem gepoolten Placebo + OBT Behandlungsarm der BENCHMRK-1 und -2-Studien durchzuführen. Die angewandte Methode wurde von Signorovitch und in dem technischen Support-Dokument der NICE DSU beschrieben. Folgende Kovariablen wurden für den MAIC verwendet:

- Baseline Viruslast (Mittelwert; SD)
- Baseline CD4+ Zellzahl (Mittelwert; SD)
- Baseline Alter (Mittelwert; SD)
- Geschlecht (Anteil männlich)
- AIDS Erkrankung (Anteil AIDS Erkrankungen)
- Baseline GSS (Anteil mit GSS = 0, 1, 2 and ≥ 3)
- Baseline PSS (Anteil mit PSS = 0, 1, 2 and ≥ 3)

Nach dem Matching der Baseline Charakteristika unter Verwendung der aufgezählten Kovariablen wurden die adjustierten Ergebnisse der 205888 (BRIGHTE) und die Ergebnisse der BENCHMRK-1/-2 Studien verglichen. Das Matching-Verfahren führte zu einer effektiven Stichprobengröße (ESS) von 126 für die 205888 (BRIGHTE) Studie, in den BENCHMRK-1/-2 Studien waren 237 Patienten eingeschlossen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo + OBT nach 96 Wochen

Endpunkt	Vergleich Fostemsavir + OBT (205888 (BRIGHTE)) vs Placebo + OBT (BENCHMRK-1/-2)	
	Differenz/OR (KI)	p-Wert
Veränderung der CD4+ Zellzahl	D: 135,78 (91,93; 179,63)	<0,001
Virologisch supprimiert*	OR: 3,26 (2,08; 5,11)	<0,001
Studienabbrecher	OR: 1,14 (0,66; 1,99)	0,634
* Virologisch supprimiert: <50 Kopien/ml KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für stetige Endpunkte); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte) Fostemsavir + OBT: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Placebo + OBT: Ergebnisse der BENCHMRK-1/-2-Studien nach 96 Wochen		

Für Fostemsavir + OBT zeigten sich im Vergleich zu Placebo + OBT signifikant bessere Ergebnisse. Nach 96 Wochen betrug die Veränderung der Anzahl der CD4+ Zellen (CD4) 185 Zellen/ μ l im Vergleich zu 49 Zellen/ μ l bei Placebo + OBT ($p < 0,001$), und der Anteil der virologisch supprimierten Studienteilnehmer war mehr als doppelt so hoch (54% im Vergleich zu 26%; $p < 0,001$). Der Anteil der Studienabbrecher war mit 19% für Fostemsavir + OBT, und 17% für Placebo + OBT ($p = 0,637$), vergleichbar.

Insgesamt zeigt Fostemsavir + OBT eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo + OBT. Das zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied nach 96 Wochen Nachbeobachtung, sowohl bei der mittleren Veränderung der CD4+ Zellzahl, als auch beim Anteil der virologisch supprimierten Patienten.

Vergleich zu TMB-301

Für den MAIC wurden die individuellen Patientendaten in der 205888 (BRIGHTE) neu gewichtet, um anschließend den indirekten Vergleich mit dem Ibalizumab + OBT Behandlungsarm der TMB-301 nach 24 Wochen durchzuführen. Die Studie TMB-301 war einarmig und nach einer Kontrollperiode (Tag 0-6) und einer Monotherapie-Periode mit Ibalizumab (Tag 7-13), beide unter der gegenwärtig versagenden Therapie, wurde mit Tag 14 die OBT eingeleitet.

Die angewandte Methode wurde von Signorovitch und in dem technischen Support-Dokument der NICE DSU beschrieben. Folgende Kovariablen wurden für den MAIC verwendet:

- Baseline Viruslast (Mittelwert; SD)
- Baseline CD4+ Zellzahl (Mittelwert; SD)
- Baseline Alter (Mittelwert; SD)
- Geschlecht (Anteil männlich)
- Baseline OSS (Anteil mit OSS = 0, 1, 2 and ≥ 3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach dem Matching der Baseline Charakteristika unter Verwendung der aufgezählten Kovariablen wurden die adjustierten Ergebnisse der 205888 (BRIGHTE) und die Ergebnisse der TMB-301 verglichen. Das Matching-Verfahren führte zu einer effektiven Stichprobengröße (ESS) von 236 für die 205888 (BRIGHTE) Studie, in der Studie TMB-301 waren 40 Patienten eingeschlossen.

Tabelle 1-10: Ergebnisse der Studien 205888 (BRIGHTE) und TMB-301 nach 24 Wochen

Endpunkt	TMB-301 Ibalizumab + OB 24 Wochen N=40	205888 (BRIGHTE) Fostemsavir + OB N=236	
		Adjustiert – 24 Wochen	Adjustiert – 96 Wochen
Veränderung der CD4+ Zellzahl Mittelwert (95%-KI)	62 (-4; 128) [†]	69,05 (52,31; 85,78)	176,25 (144,63; 207,88)
Virologisch supprimiert* Anteil (95%-KI)	43% (27%; 59%)	51,53% (45,43%; 57,58%)	55,83% (49,73%; 61,75%)
Studienabbrecher Anteil (95%-KI)	12,5% (4%; 27%)	5,10% (3,07%; 8,37%)	17,60% (13,51%; 22,60%)
KI: Konfidenzintervall * Virologisch supprimiert: <50 Kopien/ml † Berechnet mit Mittelwert und Standardabweichung basierend auf der t-Verteilung Fostemsavir + OB: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) nach 24 und 96 Wochen Ibalizumab + OB: Ergebnisse der TMB-301 nach 24 Wochen			

Tabelle 1-11: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OB im Vergleich zu Ibalizumab + OB nach 24 Wochen

Endpunkt	Vergleich Fostemsavir + OB (205888 (BRIGHTE)) vs Ibalizumab + OB (TMB-301)	
	Differenz/OR (KI)	p-Wert
Veränderung der CD4+ Zellzahl	D: 7,05 (-60,88; 74,98)	0,834
Virologisch supprimiert*	OR: 1,44 (0,74; 2,80)	0,284
Studienabbrecher	OR: 0,38 (0,13; 1,09)	0,073
* Virologisch supprimiert: <50 Kopien/ml KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für stetige Endpunkte); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte) Fostemsavir + OB: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Ibalizumab + OB: Ergebnisse der TMB-301 nach 24 Wochen		

In allen drei untersuchten Endpunkten zeigten sich für Fostemsavir + OB im Vergleich zu Ibalizumab + OB bessere Ergebnisse, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant. Nach 24 Wochen betrug die Veränderung der Anzahl der CD4+ Zellen 69 Zellen/μl im Vergleich zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

62 Zellen/ μ l bei Ibalizumab + OBT ($p=0,834$), ebenso war der Anteil der virologisch supprimierten Studienteilnehmer unter Fostemsavir + OBT höher (47,67% im Vergleich zu 43%; $p=0,284$). Am deutlichsten war der Unterschied beim Anteil der Studienabbrecher, der unter Ibalizumab + OBT mit 12.5% mehr als doppelt so groß war als mit 5,1% für Fostemsavir + OBT ($p=0,073$).

Betrachtet man die weitere Entwicklung dieser Endpunkte in der 205888 (BRIGHTE), so zeigte sich eine weitere deutliche Verbesserung der CD4+ Zellzahl und der Anzahl der virologisch supprimierten Patienten bis Woche 96. Ein Vergleich über diesen längeren Zeitraum mit Ibalizumab + OBT war nicht möglich, da für Ibalizumab keine Daten zu Woche 96 vorliegen.

Insgesamt zeigt Fostemsavir + OBT in beiden Vergleichen eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo + OBT bzw. Ibalizumab + OBT. Das zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied nach 96 Wochen Nachbeobachtung gegen Placebo + OBT, sowohl bei der mittleren Veränderung der CD4+ Zellzahl, als auch beim Anteil der, nach Definition in der jeweiligen Studie, virologisch supprimierten Patienten und in einem numerischen Vorteil gegenüber Ibalizumab + OBT nach 24 Wochen. Des Weiteren zeigten sich keine sicherheitsrelevanten Signale, was die gute Sicherheit und Verträglichkeit von Fostemsavir bestätigt.

Vergleich zu VIKING-3

Details zur verwendeten Methodik für den MAIC mit VIKING-3 und seiner Durchführung finden sich im Studienbericht zum MAIC.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirksamkeit von Fostemsavir + OBT der offenen Phase der 205888 (BRIGHTE) im Vergleich zu einer OBT in der Dolutegravir (DTG) als eine Komponente enthalten ist, nach 24 bzw. 48 Wochen, bei der Behandlung von stark vorbehandelten Patienten abzuschätzen. Die in der Studie VIKING-3 untersuchte Behandlung mit OBT inkl. DTG stellt, im Vergleich zu einer Behandlung mit Fostemsavir + OBT, eine OBT nach aktuellem Standard dar, da DTG, seit Januar 2014 zugelassen, auch in der Behandlung von stark vorbehandelten Patienten eine bewährte Komponente einer OBT darstellt. In fünf Studien der Phase III/IIIB bei Erwachsenen konnte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten sich nur wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde Dolutegravir der bisher umfangreichste Zusatznutzen einer antiretroviralen Substanz zur Behandlung von HIV zugesprochen. Im Rahmen der initialen OBT der 205888 (BRIGHTE) Studie erhielten 82% der Patienten DTG als Teil dieser Behandlung.

Die untersuchten Endpunkte sind:

- Veränderung der CD4+ Zellzahl
- Virologisch supprimierte Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anzahl der Patienten mit virologischem Versagen
- Anzahl der Studienabbrecher

Durch die ausführliche Literaturrecherche wurden die Studie VIKING-3 als für den MAIC geeignet identifiziert. Für diese Studie, die eine vergleichbare Patientenpopulation aufweist, liegen Ergebnisse nach 24 und 48 Wochen vor.

Für den MAIC wurden die individuellen Patientendaten in der 205888 (BRIGHTE) neu gewichtet, um anschließend den indirekten Vergleich mit dem OBT inkl. DTG Behandlungsarm der Studie VIKING-3 durchzuführen. Die angewandte Methode wurde von Signorovitch und in dem technischen Support-Dokument der NICE DSU beschrieben.

Folgende Kovariablen wurden für die Adjustierung der BRIGHTE Studienpopulation im MAIC verwendet:

- Baseline Viruslast (log₁₀ Kopien/ml)
- Baseline CD4+ Zellzahl
- Baseline Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- AIDS Erkrankung
- Anzahl neuer aktiver ARVs in der initialen OBT (Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (OSSneu))

Nach dem Matching der Baseline Charakteristika unter Verwendung der aufgezählten Kovariablen wurden die adjustierten Ergebnisse der 205888 (BRIGHTE) und die Ergebnisse der VIKING-3 verglichen. Durch das Matching verringerte sich die Zahl der Patienten in der BRIGHTE von N=358 (randomisierte + nicht randomisierte Kohorte) auf eine effektive Fallzahl von n=78.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBТ im Vergleich zu OBТ inkl. DTG nach 24 Wochen

Endpunkt 24 Wochen	OBТ inkl. DTG (VIKING-3)	FTR+ OBТ (205888 (BRIGHTЕ))	Differenz/OR (95% KI)	p-Wert
	n=183	n=78		
Mittlere Veränderung der CD4+ Zellzahl (Zellen/μl) [SD] (95% KI)	81,00 [117,94] (63,80; 98,20)	101,40 [202,14] (79,81; 123,00)	20,40 (-7,07; 47,88)	0,146
Anteil virologisch supprimierter Patienten* (95% KI)	68,85 (61,60; 75,48)	65,33 (60,15; 70,26)	0,85 (0,49; 1,47)	0,568
Anteil virologischer Versager (95% KI)	19,67 (14,17; 26,18)	5,49 (3,37; 8,38)	0,24 (0,12; 0,45)	<0,001
Anteil Studienabbrecher (95% KI)	17,49 (12,28; 23,78)	4,61 (2,68; 7,32)	0,23 (0,10; 0,54)	0,001
* Virologisch suppressierte Patienten: <50 Kopien/ml KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für mittlere Veränderung); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte) OBТ inkl. DTG: Ergebnisse der VIKING-3 Studie nach 24 Wochen FTR + OBТ: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTЕ)				

Tabelle 1-13: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBТ im Vergleich zu OBТ inkl. DTG nach 48 Wochen

Endpunkt 48 Wochen	OBТ inkl. DTG (VIKING-3)	FTR+ OBТ (205888 (BRIGHTЕ))	Differenz/OR (95% KI)	p-Wert
	n=183	n=78		
Mittlere Veränderung der CD4+ Zellzahl (Zellen/μl) [SD] (95% KI)	114,80 [130,69] (95,74; 133,86)	141,66 [299,38] (108,99; 174,33)	26,86 (-10,79; 64,52)	0,162
Anteil virologisch supprimierter Patienten* (95% KI)	63,39 (55,96; 70,37)	69,81 (64,76; 74,52)	1,34 (0,78; 2,30)	0,297
Anteil virologischer Versager (95% KI)	22,40 (16,58; 29,14)	7,25 (4,78; 10,44)	0,27 (0,15; 0,48)	<0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt 48 Wochen	OBT inkl. DTG (VIKING-3)	FTR + OBT (205888 (BRIGHTE))	Differenz/OR (95% KI)	p-Wert
	n=183	n=78		
Anteil Studienabbrecher (95% KI)	22,40 (16,58; 29,14)	6,19 (3,93; 9,21)	0,23 (0,11; 0,47)	<0,001
* Virologisch supprimierte Patienten: <50 Kopien/ml KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für mittlere Veränderung); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte) OBT inkl. DTG: Ergebnisse der VIKING-3 Studie nach 48 Wochen FTR + OBT: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE)				

Für Fostemsavir + OBT zeigten sich im Vergleich zu OBT inkl. DTG nach 24 Wochen (OR=0,24; p<0.001) und nach 48 Wochen (OR=0,27; p<0.001) signifikant bessere Ergebnisse für den Anteil von Patienten mit virologischem Versagen. Ebenso war zu beiden Zeitpunkten die Anzahl an Studienabbrechern unter FTR + OBT signifikant geringer (OR=0,23; p=0.001 bzw. OR=0,23; p<0.001). Die Veränderung der Anzahl der CD4+ Zellen (CD4) war zu beiden Zeitpunkten unter FTR + OBT höher als unter OBT inkl. DTG; um 20,40 Zellen/ μ l nach 24 Wochen und um 26,86 Zellen/ μ l nach 48 Wochen. Der Anteil der virologisch supprimierten Patienten war nach 24 Wochen unter FTR + OBT etwas geringer (OR=0,85; p=0,568), nach 48 Wochen waren jedoch im Vergleich zu OBT inkl. DTG bereits mehr Patienten mit FTR + OBT virologisch supprimiert (OR=1,34; p=0,297). Diesem Unterschied liegen zwei gegenläufige Entwicklungen in der Anzahl der virologisch supprimierten Patienten zu Grunde. Während die Anzahl der virologisch supprimierten Patienten unter FTR + OBT von Woche 24 bis Woche 48 zugenommen hat, verringerte sich diese im selben Zeitraum unter OBT inkl. DTG. Wie in den Studienergebnissen der 205888 (BRIGHTE) zu erkennen ist, steigerte sich der Anteil von virologisch supprimierten Patienten von Woche 48 bis Woche 96 noch weiter. Des Weiteren zeigte der MAIC keine sicherheitsrelevanten Signale, was die gute Sicherheit und Verträglichkeit von Fostemsavir bestätigt.

Insgesamt zeigt FTR + OBT eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu OBT inkl. DTG. Das zeigt sich in den statistisch signifikanten Unterschieden bei der Anzahl der virologischen Versager und der Studienabbrecher nach 24 und 48 Wochen. Zusätzlich war der Anteil der virologisch supprimierten Patienten nach 48 Wochen unter FTR + OBT höher als unter OBT inkl. DTG.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die positiven Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE), in einer Patientenpopulation der ohne Fostemsavir keine vollwirksame antiretrovirale Therapie zur Verfügung steht, zeigen eine statistisch signifikant bessere antiretrovirale Wirkung von Fostemsavir im Rahmen der randomisierten verblindeten 8-Tage Phase gegenüber Placebo, sowie eine hohe Wirksamkeit über 96 Wochen mit einem Anteil an virologisch supprimierten Patienten (Viruslast <40 Kopien/ml) von 65% in der randomisierten Kohorte, sowie 40% in der nicht-randomisierten Kohorte.

Basierend auf den Ergebnissen der BRIGHTE Studie, des MAIC zum Vergleichsarm (Placebo plus OBT) der BENCHMRK-Studien, des MAIC zum Vergleichsarm (OBT inkl. DTG) der VIKING-3 Studie und des MAIC mit der einarmigen (Ibalizumab + OBT) TMB-301 Studie zeigt sich in der Gesamtschau für Fostemsavir ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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

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

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

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

Basierend auf der Indikation von Fostemsavir, handelt es sich hier um Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Der G-BA definiert die ZVT als „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.“ Bedingt durch das Anwendungsgebiet und der ZVT ergeben sich innerhalb des Anwendungsgebietes A keine Teilpopulationen.

Die für Fostemsavir in Frage kommende Zielpopulation besteht aus Patienten mit einer weit fortgeschrittenen HIV-1-Infektion und fehlenden Behandlungsmöglichkeiten. Diese Patienten stehen damit vor einer Reihe von besonderen Herausforderungen:

- **Anhaltend hohe Viruslast aufgrund fehlender, ausreichend effektiver und verträglicher Therapieoptionen**
- **Ausgeprägte Immunsuppression, durch eine sinkende CD4-Zellzahl**
- **Erhöhtes Risiko der Entwicklung behandlungsbedürftiger AIDS-definierender Ereignisse, wie opportunistische Infektionen, wiederkehrende Pneumonien oder diverse onkologische Erkrankungen**
- **Erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression bis hin zum Tod**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben den oben aufgeführten, durch die schwere der HIV-Infektion bedingten, offensichtlichen Herausforderungen darf jedoch auch nicht der Aspekt der Lebensqualität in Vergessenheit geraten. Grundsätzlich stellt eine HIV-Diagnose eine Einschränkung der Lebensqualität dar, das zeigte sich auch anhand von Daten aus einer in Deutschland durchgeführten retrospektiven Analyse. HIV-infizierte Personen litten signifikant häufiger an einer schweren depressiven Verstimmung bzw. depressiver Episoden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Zudem zeigte sich bei HIV-infizierten Personen eine höhere Prävalenz stressbedingter Erkrankungen und der Entwicklung von Angststörungen. Die Lebensqualität wird ebenso durch das Fortschreiten der Erkrankung weiter eingeschränkt, da aufgrund eines häufig vorliegenden Immundefekts auch das Risiko für behandlungsbedürftige opportunistische Infektionen ansteigt, wie die Entwicklung einer Lungentuberkulose, Toxoplasmose des Gehirns und Candidiasis der Speiseröhre. Zusammenfassend sind also eine symptomatische Erkrankung, sowie eine stark eingeschränkte Immunfunktion mit einer niedrigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert.

Viele für Fostemsavir in Frage kommende Patienten blicken auf eine lange Therapiehistorie zurück, weit in die 90er Jahre reichend, und waren daher bereits einer Fülle an oftmals wenig potenten Wirkstoffen und nicht-effektiven, sequenziellen Wirkstoffkombinationen exponiert, was zu einer Akkumulation von Resistenzmutationen geführt hat. Die Patienten, die durch das Label abgedeckt sind, weisen majore Resistenz-assoziierte Mutationen (RAMs) gegenüber mindestens 3 ART-Klassen (NRTI, NNRTI, PI, INI und EI) auf. Die Therapieregime dieser Patienten sind oftmals hoch komplex. Eine gewöhnliche Standard-Dreifachtherapie ist bei diesen Patienten nicht ausreichend, meist ist der Einsatz von mehr Medikamenten notwendig; vier, fünf oder gar sechs verschiedene Wirkstoffe in einer möglichst hohen Dosis, um eine effektive Behandlung zu ermöglichen, bei einer im besten Fall akzeptablen Verträglichkeit. Komorbiditäten und entsprechende Komedikationen können mögliche verbleibende antiretrovirale Therapieoptionen, beispielweise aufgrund von Wechselwirkungen oder signifikanten Unverträglichkeiten, weiter einschränken oder vollständig nehmen.

Aus den oben genannten Gründen ist die für Fostemsavir in Frage kommende Zielpopulation stark inhomogen, da jeder Patient auf eine individuelle Therapiehistorie mit unterschiedlichster Resistenzakkumulation, Komorbiditäten und AIDS-assoziierten Erkrankungen zurückblickt, die effektive Therapieoptionen stark limitieren oder vollständig.

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

Bei der für Fostemsavir in Frage kommenden Zielpopulation handelt es sich um Patienten mit einer weit fortgeschrittenen HIV-1-Infektion, für die keine ausreichend wirksamen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen, um ein stabil supprimierendes Regime zu bilden.

Vor diesem Hintergrund besteht der dringende therapeutische Bedarf an neuen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen mit:

- **einer hohen antiviralen Wirksamkeit**
- **einer hohen Resistenzbarriere sowie**
- **einer hohen genetischen Barriere**

Fostemsavir adressiert diesen therapeutischen Bedarf mit einem neuartigen Wirkmechanismus und ohne Kreuzresistenzen gegenüber anderen vorhandenen Klassen.

Gerade bei Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion, die nur noch wenige oder keine aktiven Substanzen mehr zur Verfügung haben, ist es für den Therapieerfolg entscheidend, die Therapie mit neuen Wirkstoffen zu ergänzen, gegenüber denen das Virus bis dato nicht exponiert war. Dies gewährleistet den virologischen Erfolg als grundlegende Voraussetzung für die Stabilisierung bzw. Verbesserung des Immunstatus und wirkt einer weiteren Krankheitsprogression mit einhergehenden, behandlungsbedürftigen HIV-/AIDS-assoziierten Erkrankungen entgegen

Je mehr Resistenzen gegenüber derzeit verfügbaren Wirkstoffen und Wirkstoffklassen bestehen, umso geringer sind die therapeutischen Möglichkeiten, um das oberste Ziel einer HIV-Therapie, eine dauerhafte Virussuppression unter 50 Kopien/ml, zu erreichen. Dennoch empfehlen die EACS-Leitlinien, dass Ärzte immer auch mögliche unerwünschte Ereignisse, Unverträglichkeiten oder Sicherheitserwägungen mit dem derzeitigen Regime in Betracht ziehen sollten, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass eine erfolgreiche Virussuppression mit einer guten Verträglichkeit des Regimes einhergeht.

Auf der Basis der gängigen Leitlinienempfehlungen sollte ein aktives antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Substanzen beinhalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war. Bei Patienten, mit stark limitierten oder keinerlei Optionen sollte möglichst zusätzlich eine neue, auf dem Markt verfügbare Substanz im Folgeregime eingesetzt werden, die keine Kreuzresistenzen mit anderen vorhandenen Klassen aufweist.

Entsprechend besteht aufgrund der nicht mehr ausreichend supprimierenden Therapieoptionen ein dringender Bedarf an alternativen Therapien mit dem Ziel, eine virologische Suppression und damit die immunologische Stabilisierung und Erholung zu erreichen und der weiteren Progression der HIV-Infektion entgegenzuwirken, um das Überleben der Patienten zu sichern, unter Berücksichtigung einer guten Verträglichkeit. Die Konzeption eines praktikablen Therapieregimes ist daher in dieser vulnerablen Population mit multiresistenter HIV-1-Infektion nach wie vor eine der größten Herausforderungen, denen Ärzte bei der HIV-Behandlung heutzutage gegenüberstehen.

Mit Fostemsavir steht nun Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, für die es anderweitig nicht mehr möglich ist ein suppressives Regime zu bilden, eine neuartige

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkstoffklasse zur Verfügung, die speziell dieser vulnerablen Patientenpopulation eine erfolgsversprechende virologische und immunologische Behandlung ihrer HIV-1-Infektion bietet. Somit deckt Fostemsavir den bereits oben ausführlich dargestellten medizinischen Bedarf nach neuen Substanzklassen, mit neuartigem Wirkmechanismus und ohne Kreuzresistenzen gegenüber anderen vorhandenen Klassen, der auch noch weiterhin gegeben ist, ab.

Dieser therapeutische Bedarf bei Patienten mit multiresistenter HIV-Infektion in Deutschland zeigt sich auch daran, dass Fostemsavir bereits seit Juli 2020 im Zuge eines Härtefallprogramms für Patienten mit multiresistentem HIV-1, die kein stabil supprimierendes Regime mehr zur Verfügung haben, zugänglich ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	77 - 236
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HIV-1 Humanes – Immundefizienz Virus Typ 1		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	77 – 236
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HIV-1 Humanes – Immundefizienz Virus Typ 1				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	45.044,97 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Dolutegravir (BID) + Enfuvirtid + Maraviroc + Tenofovirafenamid/Emtricitabin + Darunavir (BID) + Ritonavir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	66.004,37 €
	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Darunavir (BID) + Ritonavir (BID) + Dolutegravir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	23.825,58 €
	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Ibalizumab + Darunavir (BID) + Ritonavir (BID) + Etravirin + Tenofovirafenamid/Emtricitabin + Dolutegravir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	158.706,77 € 161.039,10 € (Arzneimittelkosten plus zus./sonst. Kosten)
	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Ibalizumab + Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Dolutegravir (BID) + Darunavir (BID) + Ritonavir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	166.548,07 € (Arzneimittelkosten) 168.880,40 € (Arzneimittelkosten plus zus./sonst. Kosten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Fostemsavir sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzen.

Eine Kontraindikation liegt nur dann vor, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vorliegt oder bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) folgender Wirkstoffe: Carbamazepin, Phenytoin, Mitotan, Enzalutamid, Rifampicin und Johanniskraut.

Die empfohlene Dosierung beträgt gemäß Fachinformation 600 mg Fostemsavir zweimal täglich, wobei die Einnahme mit oder ohne Mahlzeit erfolgen kann. Die Fachinformation enthält keine weiteren Angaben zu einer erforderlichen Dosisanpassung bei besonderen Patientengruppen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fostemsavir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, die in der Fachinformation angegeben werden, betreffen das inflammatorisches Immun-Rekonstitutions-Syndrom, QTc-Verlängerung, Patienten mit einer Hepatitis B- oder C-Virus-Koinfektion, opportunistische Infektionen, Übertragung von HIV, Osteonekrose, eingeschränkte antivirale Aktivität, und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Die im EU-Risk-Management-Plan für Fostemsavir beschriebenen und im European Public Assessment Report veröffentlichten Risikominimierungsmaßnahmen umfassen routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.