

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fostemsavir (Rukobia)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 3 A

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

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

Stand: 24.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	108
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2014.....	16
Tabelle 3-2: Stadium 3-definierende Erkrankungen.....	17
Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Substanzklassen und ihre Vertreter.....	20
Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz über die Jahre 2015 - 2021.....	32
Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen im Zeitraum 2020 – 2025.....	33
Tabelle 3-6: Ableitung für die Teilpopulation B Ergebnisse der Literaturrecherche.....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	56
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	59
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	77
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	80
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	80
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) (²² ViiV, 2021).....	83
Tabelle 3-17: V.3 Summary of risk minimisation measures.....	109
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.....	15
Abbildung 3-2: Replikationszyklus HIV und Ansatzpunkte verschiedener antiretroviraler Substanzen (mod. nach: ²⁵ Ecke, 2017).....	19
Abbildung 3-3: Anzahl der unter 40-jährigen Menschen, die mit HIV leben ist in den letzten 25 Jahren annähernd unverändert geblieben. Die Anzahl der über 40-Jährigen nimmt dagegen seit den 1990er Jahren stetig zu (²⁷ RKI, 2020).	31
Abbildung 3-4: zeigt die Ableitung der Zielpopulation (Teilpopulation A) Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion ,für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht (Schätzwerte für 2021).	38
Abbildung 3-5: zeigt die Ableitung der Zielpopulation (Teilpopulation B) in der gesetzlichen Krankenversicherung mit multiresistenter HIV-1-Infektion sowie unter antiretroviraler Therapie (ART), für die aus Unverträglichkeits- oder Sicherheitserwägungen kein verträgliches stabil supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
AAP	Apothekenabgabepreis
ABC	Abacavir
AI	Attachment-Inhibitor
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretrovirales Medikament
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Area Under the Curve
AZT	Zidovudin
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (C-C motif chemokine receptor type 5)
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Center of Disease Control and Prevention
C _{max}	Maximum observed Concentration
CMV	Cytomegalie-Virus
COHERE	Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe
CPK	Kreatin-Phosphokinase
CXCR4	CXC-Motiv_Chemokin-Rezeptor 4 (CXC motif chemokine receptor 4)
CYP	Cytochrom-P ₄₅₀
D4T	Stavudin
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DDI	Drug-Drug Interactions
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRV/r	Ritonavir-geboostertes Darunavir
DTG	Dolutegravir
EACS	European AIDS Clinical Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EI	Entry-Inhibitor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETR	Etravirin
EU	Europäische Union
FI	Fusions-Inhibitor
FTC	Emtricitabin
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp41	Glykoprotein 41
gp120	Glykoprotein 120
HAART	Hochaktive, antiretrovirale Therapie (highly active antiretroviral therapy)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTE	Stark vorbehandelt (heavily treatment experienced)
IfSG	Infektionsschutzgesetzes
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
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
MDR	Multiresistenz (multi drug resistance)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor
O	Oral
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (optimized background therapy)
OPS-Code	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Orange flag	Mittelschwere PDDI
P	Parenteral
PDDI	Potentielle Interaktion zwischen Medikamenten (potential drug-drug interaction)
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	geboosterter PI
PLHIV	Person, die mit HIV lebt (person living with HIV)
Post-AI	Post-Attachment-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
Q151M	Austausch Glutamin gegen Methionin an Position 151
RAM	Resistenz-assoziierte Mutation
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
Red flag	Erhebliche PDDI
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RNS	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch

T69ins	Insertion eines Tyrosins an Position 69 in der reversen Transkriptase Sequenz
TAF	Tenofoviralfenamid
TAM	Thymidinanaloga-Mutation
TCR	Dreiklassenresistenz (triple class resistance)
TCVF	Virologisches Dreiklassenversagen (triple class virologic failure)
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
ZNS	Zentralnervensystem
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.

Die europäische Zulassung für Rukobia wurde von der EMA am 04.02.2021 erteilt.

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 dem zum Zeitpunkt der Beratung antizipierten Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Fostemsavir 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 Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ (1G-BA, 2020).

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

Basierend auf dem zum Zeitpunkt der Beratung antizipierten Anwendungsgebietes hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Fostemsavir 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 Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ (1G-BA, 2020).

Damit entspricht die von ViiV Healthcare vorgeschlagene ZVT im Rahmen des Beratungsantrags 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 (¹G-BA, 2020).

ViiV Healthcare möchte in diesem Kontext auf die Indikation und die Zulassungsstudie BRIGHTE eingehen und der sich daraus resultierenden Umsetzung der ZVT widmen.

Auf der Basis der gängigen Leitlinienempfehlungen sollte ein aktives antiretrovirales Regime mindestens zwei und vorzugsweise drei aktive Substanzen beinhalten. (²DAIG, et al., 2019;³EACS, 2019;⁴Saag, et al., 2018) Basierend auf der Indikation von Fostemsavir, handelt es sich hier um Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, für die kein anderes suppressierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht. Daher ist es im betrachteten therapeutischen Anwendungsgebiet unserer Meinung nach nur möglich, **mit** Fostemsavir oder neuerdings auch Ibalizumab ein suppressives, antiretrovirales Regime bei Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion zu bilden. Somit kann die entsprechende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur unter Hinzunahme von Fostemsavir oder Ibalizumab realisiert werden.

Grundlage für die Zulassung und die Nutzenbewertung bildet die noch nicht abgeschlossene BRIGHTE-Studie. Die Studie untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fostemsavir 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 achttägige 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.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen Ergebnisse über eine Dauer von 96 Wochen vor.

Trotz der hochwertigen Evidenz der BRIGHTE-Studie liegen somit keine randomisierten vergleichenden Ergebnisse über eine lange Zeitdauer vor. Daher werden in Modul 4 zusätzlich zur Darstellung der Ergebnisse der achtägigen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase der BRIGHTE-Studie, die Ergebnisse der Fortsetzungsphase über 96 Wochen, sowie ein matching-adjusted indirect comparison (MAIC) zum Vergleichsarm (Placebo plus OBT) der BENCHMRK-Studien (⁵Steigbigel, et al., 2010), zum Vergleichsarm (Ibalizumab + OBT) der TMB-301 Studie (⁶Emu, et al., 2018), sowie ein weiterer MAIC zum Vergleichsarm (OBT inkl. Dolutegravir (DTG)) der VIKING-3 Studie (⁷ViiV, 2013) vorgelegt.

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 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen dienen die zitierten relevanten Unterlagen der G-BA Beratung zur ZVT. Des Weiteren wurde auf aktuell gültige Leitlinien sowie die Berichte der durchgeführten matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) verwiesen. Die Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 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. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-281 Fostemsavir zur Behandlung der HIV-1-Infektion. 2020 06.04.2020.

2. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (AWMF-Register-Nr.: 055-001, S2k) 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html>.
3. EACS, European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
4. Saag MS; Benson CA; Gandhi RT; Hoy JF; Landovitz RJ; Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *Jama*. 2018; 320(4): 379-96.
5. Steigbigel RT; Cooper DA; Teppler H; Eron JJ; Gatell JM; Kumar PN, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. 2010; 50(4): 605-12.
6. Emu B; Fessel J; Schrader S; Kumar P; Richmond G; Win S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(7): 645-54.
7. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III Study to Demonstrate the Antiviral Activity and Safety of Dolutegravir in HIV-1 Infected Adult Subjects with Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen (ING112574 – Week 48 Results of All Subjects Enrolled [N=183]) (CSR). 2013 05.12.2013.

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.

Die Infektion mit dem HI-Virus (Humanes Immundefizienz-Virus) ist ursächlich für die Entwicklung von AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), einer erworbenen Immunschwächeerkrankung. Im Folgenden wird kurz auf die Ursache und Pathophysiologie und den Verlauf der Erkrankung bzw. die Krankheitsstadien und die derzeit auf dem Markt verfügbaren Wirkstoffklassen eingegangen.

Ursache und Pathophysiologie der HIV-Infektion:

Das HI-Virus wurde erstmals 1983 beschrieben (¹Barré-Sinoussi, et al., 1983;²Gallo, et al., 1983). Es gehört zur Gattung der Lentiviren innerhalb der Familie der Retroviren, die mittels reverser Transkriptase ihre virale Ribonukleinsäure (RNS) in provirale Desoxyribonukleinsäure (DNS) translatieren und darauffolgend diese, mittels des viralen Enzyms Integrase, direkt in die menschliche DNS einbringen. Als ein Teil der zellulären DNS können viele Kopien der viralen Erbinformation produziert werden. Für den Eintritt in die Wirtszelle und die Neuproduktion von infektiösen Viruspartikeln macht sich das HI-Virus einen CD4 (Cluster of Differentiation 4)-Rezeptor zunutze (sog. CD4-Zellen). CD4 befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60% aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark und im Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des Zentralnervensystems (ZNS) (³Hoffmann, et al., 2018). Das HI-Virus zielt somit überwiegend auf Zellen ab, die von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionen sind.

Die Übertragung von HIV erfolgt überwiegend durch sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person, durch gebrauchte Spritzen bei intravenösem Drogengebrauch oder durch die Mutter-Kind-Übertragung auf das Neugeborene (vertikale Transmission). Seltene Übertragungswege sind Bluttransfusionen oder der Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhäuten (³Hoffmann, et al., 2018).

Verlauf der HIV-Infektion:

Abbildung 3-1 zeigt den natürlichen, d. h. unbehandelten Verlauf der HIV-Infektion. Dieser beginnt mit einer **akuten Phase** nach Erstinfektion. In dieser Phase setzt bei den Patienten das sogenannte akute retrovirale Syndrom ein, das meist innerhalb von vier Wochen wieder

abklingt. Das akute retrovirale Syndrom äußert sich u.a. durch Leitsymptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöse Exantheme und Myalgien. Die Ausprägung ist dabei unspezifisch und variabel, so dass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird und meist zufällig erfolgt. Laboruntersuchungen zeigen einen schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4-Zellzahl. Nach einigen Wochen bis Monaten normalisieren sich diese Werte wieder, wenngleich nicht ganz auf ihr Ausgangsniveau vor der Infektion. Die Viruslast sinkt auf weniger als ein Prozent der initialen Viruslast ab, bei gleichzeitigem Erscheinen von HIV-spezifischen Antikörpern. Gleichzeitig geht auch die Symptomatik wieder zurück.

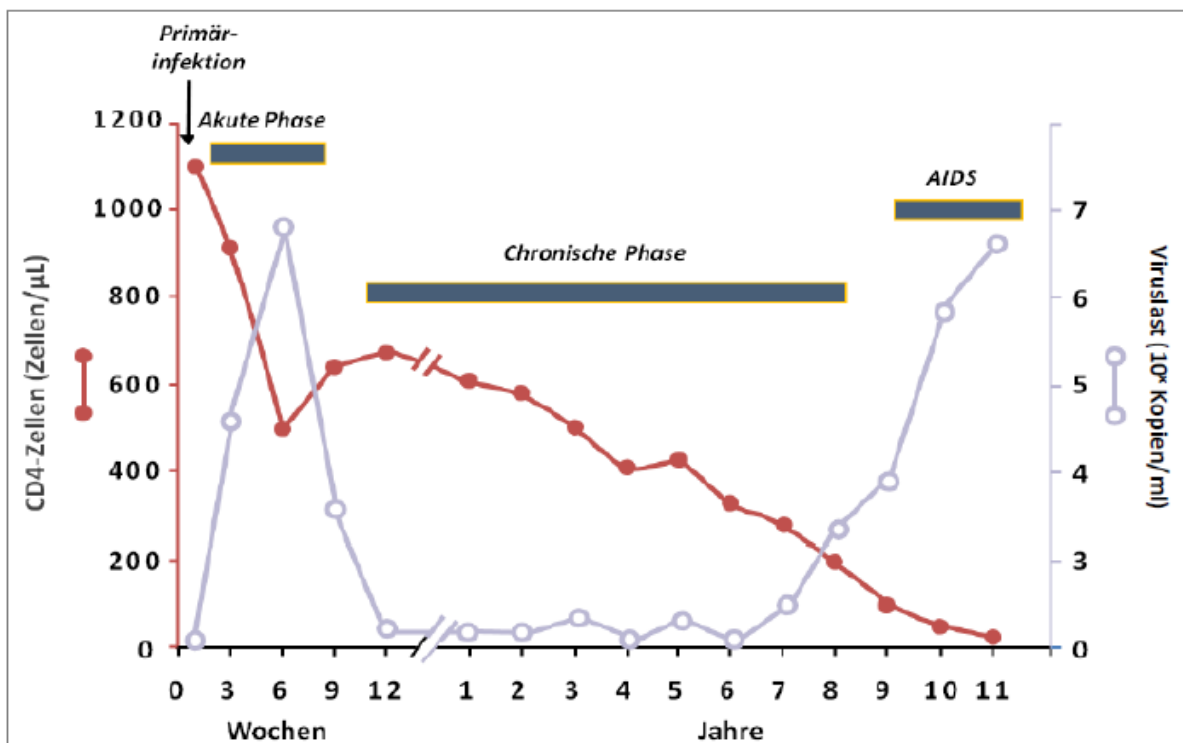


Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

An die akute Phase schließt sich die **chronische Phase** an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, während derer der Patient anfänglich meist frei von Symptomen ist, sich das Virus aber weiterhin vermehrt. Zunächst bleibt die Viruslast auf einem niedrigen Niveau relativ stabil, erst nach gewisser Zeit kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Durch die Abnahme der Immunfunktion kommt es, im Laufe der Zeit, zu unspezifischen Krankheitssymptomen, wie z.B. Soor, oraler Haarleukoplakie oder Herpes Zoster (siehe Tabelle 3-2).

Mit dem Auftreten sogenannter AIDS-definierender Erkrankungen, z.B. Lymphome, Pneumocystis-Pneumonien oder Wasting-Syndrom, ist das Endstadium des Immundefektes erreicht. In diesem Stadium weisen Patienten schwere Immundefekte auf, die mit langwierigen Krankenhausaufenthalten einhergehen und unbehandelt zum Tod führen können. Zwischen der

Erstinfektion und dem Auftreten von AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. acht bis zehn Jahre (³Hoffmann, et al., 2018). Mit zunehmendem Alter sowie sinkender CD4-Zellzahl steigt das Progressionsrisiko der Erkrankung, insbesondere des Übergangs in das Stadium AIDS (⁴Cozzi, et al., 1998;⁵Fischl, et al., 1989;⁶Swanson, et al., 1994). Untersuchungen zeigen, dass ein höheres Alter zum einen mit raschem Absinken der CD4-Zellzahl, zum anderen mit einer Zunahme der Virusreplikation assoziiert ist (⁷Pezzotti, et al., 1996;⁸Rosenberg, et al., 1994).

Klassifikationsschemata und Einteilung nach Stadien:

Seit 1993 existiert die sog. CDC (*Center of Disease Control and Prevention*)-Klassifikation, die den Schweregrad der Erkrankung gemäß CD4-Zellzahl und klinischer Symptomatik in Stadien einteilt. In Tabelle 3-1 ist die Einteilung nach der aktuellen Fassung der CDC-Definition angegeben (⁹CDC, et al., 2014).

Tabelle 3-1: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2014

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4-Zellzahl
1	Keine	> 500/µl oder ≥ 26 % der Gesamtlymphozyten*
2	Keine	200 - 499/µl oder ≥ 14 bis 25 % der Gesamtlymphozyten*
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	oder < 200/µl oder < 14 % der Gesamtlymphozyten*
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

* Prozentsatz der Gesamtlymphozyten wird nur herangezogen, wenn die absolute CD4-Zellzahl nicht bekannt ist
Quelle: (⁹CDC, et al., 2014)

In Tabelle 3-2 sind die Stadium 3-definierenden, opportunistischen Erkrankungen der HIV-Infektion angegeben. Wenn eine dieser Erkrankungen vorliegt, befindet sich der betroffene Patient in Stadium 3 (⁹CDC, et al., 2014).

Tabelle 3-2: Stadium 3-definierende Erkrankungen

Stadium 3:	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Infektionen, mehrfach oder rezidivierend* • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Sichtverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv
------------	---

*Ausschließlich bei Patienten im Alter von unter 6 Jahren. Quelle: (⁹CDC, et al., 2014)

Ein weiterer relevanter Aspekt des Immundefektes bei HIV-Infizierten ist eine deutliche chronische Immunaktivierung im Sinne einer chronischen Inflammation als Folge der persistierenden Virusinfektion und -replikation. Diese Immunaktivierung/chronische Inflammation ist vor allem im Zusammenhang einer behandelten HIV-Infektion mit nicht nachweisbarer Viruslast von Bedeutung, da dies in mehreren Kohortenanalysen – neben anderen Parametern – als unabhängiger Faktor für non-AIDS Morbidität und Mortalität wie z. B. Komplikationen und dem vorzeitigen Auftreten von altersbedingten Komorbiditäten identifiziert wurde (¹⁰Deeks, et al., 2013; ¹¹Hunt, et al., 2016).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede:

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion eine höhere Viruslast aufweisen als Männer (¹²Donnelly, et al., 2005; ¹³Napravnik, et al., 2002; ¹⁴Sterling, et al., 1999). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch für

Männer und Frauen ähnlich (¹⁵Sterling, et al., 2001). Die aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (¹⁶DAIG, et al., 2019). Dem Ansatz folgte auch der G-BA in seinem Beschluss zu Rilpivirin (Edurant), nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ (¹⁷G-BA, 2012).

Ziele einer HIV-1-Behandlung:

Primäres Ziel der HIV-Therapie laut Deutsch-Österreichischer Leitlinien ist es, eine dauerhafte Suppression der Viruslast im Blut zu erreichen. Die sollte zur Folge haben (¹⁶DAIG, et al., 2019):

- Unterdrückung infektionsbedingter Symptome
- Reduktion der Immunaktivierung und daraus resultierender Entzündungsprozesse und Organschädigungen
- Normalisierung der Lebenserwartung und Lebensqualität
- Verhinderung der HIV-Übertragung auf andere Personen
- Erholung des Immunsystems
- Verhindern einer weiteren Krankheitsprogression

Die Therapie der HIV-1-Infektion wurde 1987 mit der Einführung antiretroviraler (ARV) Medikamente revolutioniert und 1996 durch die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erneut signifikant verbessert. Nach Einführung wirksamer ART nahmen Mortalität, AIDS, AIDS-definierende Erkrankungen und Krankenhausaufenthalte innerhalb der folgenden drei Jahre um 60 bis 80% ab (¹⁸Mocroft, et al., 2003). Trotz des Fehlens einer Heilung wurde die Naturgeschichte der Krankheit grundlegend verändert. Patienten mit HIV-Infektion ohne vorrangig behandlungsbedürftige Komorbiditäten, haben heutzutage eine ähnliche Lebenserwartung wie die allgemeine Bevölkerung (³Hoffmann, et al., 2018; ¹⁹Samji, et al., 2013; ²⁰Volberding, et al., 2010). Ohne Therapie haben über 90% aller HIV-infizierten Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit, an AIDS-definierenden Erkrankungen zu versterben (²¹Buchbinder, et al., 1994; ²²Lawn, 2004; ²³Morgan, et al., 2002).

Zur Behandlung von HIV-Infektionen stehen verschiedene Substanzen einer ART zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden und als Kombinationstherapien eingesetzt werden. Da eine HIV-Infektion bisher nicht heilbar ist, sollte der Einsatz einer ART lebenslang und bestenfalls ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u.a. am bisherigen Krankheitsverlauf, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und Komorbiditäten sowie der Verträglichkeit der antiretroviralen Medikamente. Basierend auf den Empfehlungen in gängigen Leitlinien sollen für die Therapie einer HIV-Infektion mindestens zwei vollaktive Substanzen, die bestenfalls zwei unterschiedliche virale Zielstrukturen inhibieren, zur Behandlung eingesetzt werden (¹⁶DAIG, et al., 2019; ²⁴EACS, 2019).

In Abbildung 3-2 sind anhand des Replikationszyklus des HI-Virus, die jeweiligen Ansatzpunkte der verschiedenen ART-Substanzen, dargestellt. Entry-Inhibitoren untergliedern sich in sogenannte Attachment-, Post-Attachment- und Fusions-Inhibitoren (AI, Post-AI bzw. FI). Sie setzen bei der Bindung des Viruspartikels an die Zielzelle oder der Fusion des Virus mit der Wirtszelle an (Feld 1 in Abbildung 3-2). Sie blockieren daher den ersten Schritt im viralen Replikationszyklus. Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren bzw. Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI bzw. NNRTI) hemmen die reverse Transkription, bei der die virale RNS in DNS umgeschrieben wird (Feld 2 in Abbildung 3-2). Integrase-Inhibitoren (INI) greifen in den Prozess ein, bei dem die provirale DNS in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird (Feld 3 in Abbildung 3-2), während Protease-Inhibitoren (PI) die proteolytische Aufspaltung, die Voraussetzung für den Zusammenbau und die sog. Ausknospung neuer Viruspartikel ist, hemmen. (Feld 4 in Abbildung 3-2). Außerdem wird aktuell an der Entwicklung verschiedener Maturations-Inhibitoren geforscht, die erst spät in die Phase der Reifung neuer HI-Viren nach deren Freisetzung eingreifen (Feld 5 in Abbildung 3-2).

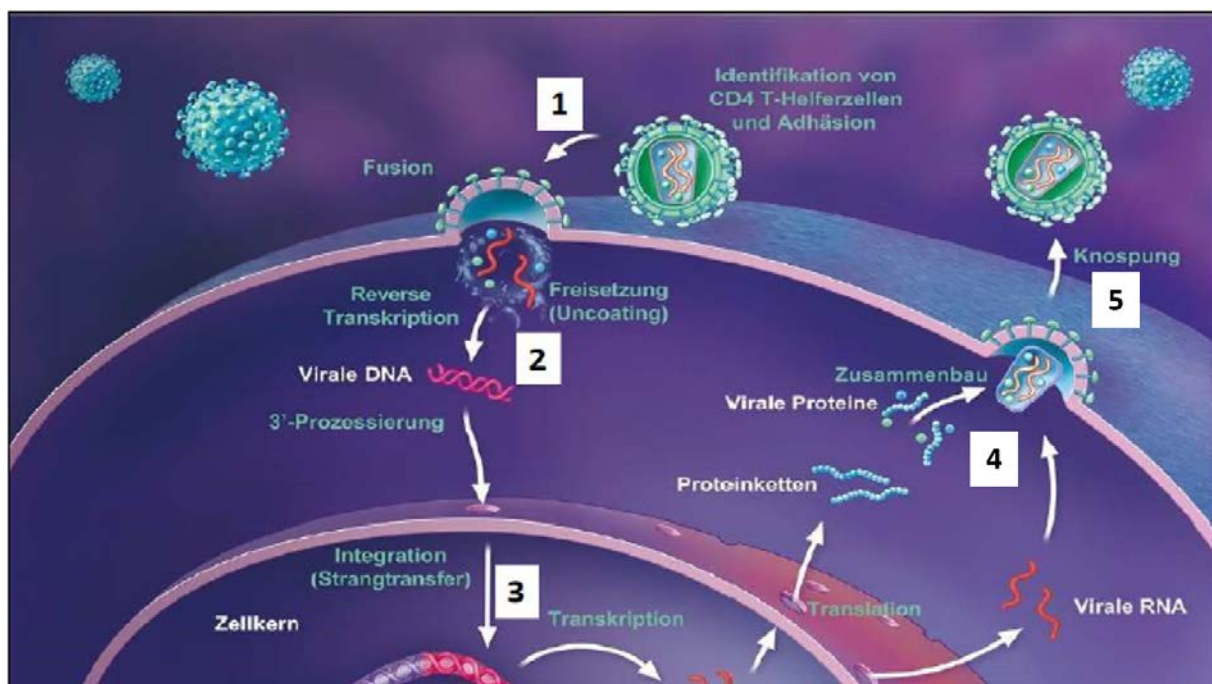


Abbildung 3-2: Replikationszyklus HIV und Ansatzpunkte verschiedener antiretroviraler Substanzen (mod. nach: ²⁵Ecke, 2017)

Folgende Wirkstoffe sind innerhalb der in den Replikationszyklus von HIV hemmend eingreifenden jeweiligen Substanzklassen entwickelt worden und besitzen eine Zulassung zur Behandlung einer HIV-1-Infektion (siehe Tabelle 3-3):

Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Substanzklassen und ihre Vertreter

Substanzklasse		Substanz
Integrase-Inhibitoren (INI) ¹		Dolutegravir, Raltegravir, Elvitegravir ¹ , Bictegravir ¹
Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)		Abacavir, Lamivudin, Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) ² , Emtricitabin (FTC), Didanosin, Stavudin, Zidovudin, Tenofovirafenamid (TAF) ³
Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)		Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rilpivirin ⁴ , Doravirin
Protease-Inhibitoren (PI) ⁵		Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Tipranavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir ⁶
Booster bzw. Pharmakoenhancer		Ritonavir, Cobicistat
Entry-Inhibitoren	Fusions-Inhibitoren	Enfuvirtid
	Post-Attachment-Inhibitoren/CCR5-Antagonisten	Ibalizumab, Maraviroc
	Attachment-Inhibitoren	Fostemsavir

¹ Elvitegra vir besitzt in Deutschland keine Zulassung als Einzelsubstanz, ist jedoch in zwei verschiedenen Kombinationstabletten verfügbar: FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TAF (Genvoya[®]) und FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TDF (Stribild[®]). Bictegra vir besitzt in Deutschland keine Zulassung als Einzelsubstanz, ist jedoch als Kombinationstherapie verfügbar: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Biktarvy[®])

² Anwendung in Kombination mit anderer ART bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von 17 kg bis unter 22 kg, wenn andere Erstlinien-Arzneimittel wegen Resistenz gegen NRTI oder Unverträglichkeiten ausgeschlossen sind.

³ Keine Zulassung als Einzelsubstanz bei HIV, jedoch in drei verschiedenen Kombinationstabletten verfügbar: FTC/TAF (Descovy[®]), FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TAF (Genvoya[®]), mit FTC/Rilpivirin/TAF (Odefsey[®]) und Bictegravir/FTC/TAF (Biktarvy[®]).

⁴ Rilpivirin (sowohl in freier Kombination mit zwei NRTI als auch in den Festkombinationen Eviplera[®] und Odefsey[®]) darf derzeit nur bei nicht-vorbehandelten Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet werden.

⁵ PI werden – außer in wenigen klar definierten Ausnahmen – in Kombination mit dem Booster Ritonavir oder Cobicistat angewendet

Die Häufigkeit des Auftretens AIDS-definierender Ereignisse ist in den letzten knapp zehn Jahren seit dem Vorhandensein hocheffektiver ART stark zurückgegangen. Zusätzlich reduzierte sich auch die Letalität dieser Ereignisse deutlich. (²⁶Weber, et al., 2013). Dieser Trend hat sich weltweit und speziell auch in Deutschland weiter fortgesetzt: für das Jahr 2018 sind in Deutschland bereits ca. 96% der mit ART behandelten HIV-Infizierten erfolgreich unter Therapie und haben mittlerweile eine normale Lebenserwartung (²⁷RKI, 2020). Diese

Veränderungen zeigen deutlich, dass neben einer effektiven Therapie auch weitere Aspekte eine wichtige Rolle spielen, insbesondere Komorbiditäten, Wechselwirkungen und Resistenzen.

Durch die steigende Lebenserwartung rücken altersbedingte Komorbiditäten und deren Behandlung immer mehr in den Vordergrund, sodass die Verträglichkeit der Therapien und mögliche Wechselwirkungen mit Komedikation einen hohen Stellenwert einnehmen. Auch wenn das Auftreten AIDS-assoziiertes Erkrankungen seltener wird, gibt es dennoch Patienten, die auf eine lange Therapiehistorie zurückblicken, während derer sie einer großen Zahl an wenig effektiven, sequentiellen Wirkstoffkombinationen exponiert waren. Viele dieser Patienten haben dadurch eine Vielzahl an Wirkstoffresistenzen akkumuliert, die es ihnen nicht mehr ermöglicht, mit den derzeit verfügbaren hochwirksamen Medikamenten eine stabil supprimierende und gut verträgliche Therapie aufzubauen. Die Konsequenz ist, dass nicht nur die Viruslast weiter ansteigt, sondern auch das Immunsystem in Mitleidenschaft gezogen wird, sodass es gehäuft zum Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen, wie opportunistischen Infektionen und Lymphomen kommen kann, die wiederum zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Krankenhausaufenthalten und zusätzlicher Komedikation führen können. Fehlende Therapieoptionen führen zu einem Fortschreiten der HIV-Infektion, bis hin zum Tod.

Insbesondere für Patienten mit limitierten Therapieoptionen aufgrund von Resistenzen oder Wechselwirkungen wegen behandlungsbedürftiger Komorbiditäten ist es von besonderer Bedeutung, neue effektive Therapieoptionen mit einem neuartigen Wirkmechanismus, dem das multiresistente HI-Virus noch nicht exponiert war, zu entwickeln und zur Verfügung zu stellen.

Charakterisierung der Zielpopulation:

Fostemsavir 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. (²⁸EMA, 2021). Laut G-BA liegt für diese Population therapieerfahrener Erwachsener mit HIV-1-Infektion, deren derzeitige antiretrovirale Therapie versagt, eine medizinisch notwendige Umstellindikation vor (²⁹G-BA, 2020).

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** (³⁰RKI, 2018)
- **Ausgeprägte Immunsuppression, durch eine sinkende CD4-Zellzahl** (³⁰RKI, 2018)

- **Erhöhtes Risiko der Entwicklung behandlungsbedürftiger AIDS-definierender Ereignisse, wie opportunistische Infektionen, wiederkehrende Pneumonien oder diverse onkologische Erkrankungen** (³¹WHO, 2021)
- **Erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression bis hin zum Tod** (³⁰RKI, 2018)

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 (³²Christensen, et al., 2019). 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 (³¹WHO, 2021;³³Briongos Figuero, et al., 2011). Zusammenfassend sind also eine symptomatische Erkrankung, sowie eine stark eingeschränkte Immunfunktion mit einer niedrigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (³³Briongos Figuero, et al., 2011;³⁴Campsmith, et al., 2003).

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 (³⁵G-BA, 2021). Komorbiditäten und entsprechende Komedikationen können mögliche verbleibende antiretrovirale Therapieoptionen, beispielweise aufgrund von Wechselwirkungen oder signifikanten Unverträglichkeiten, weiter einschränken oder vollständig nehmen (³⁶Marzolini, et al., 2010;³⁷Holtzman, et al., 2013).

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 nehmen (³Hoffmann, et al., 2018).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die Patienten in der vorliegenden Zielpopulation keine ausreichend wirksamen Therapieoptionen mehr zur Verfügung haben, um ein stabil

suppressierendes Regime zu bilden. Entsprechend besteht aufgrund der nicht mehr ausreichend suppressierenden 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.

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.

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 suppressierendes 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.

Im Folgenden wird genauer dargestellt, welcher Bedarf in dieser Patientenpopulation aktuell besteht und wie der neuartige Wirkstoff Fostemsavir diesen Bedarf decken kann.

Durch die Eigenschaft des HI-Virus immer neue Mutationen zu entwickeln und Resistenzen gegenüber verschiedenen Substanzen und kompletten Medikamentenklassen zu bilden (³⁸Roberts, et al., 1988;³⁹Preston, et al., 1988;⁴⁰Clavel, et al., 2004) sowie die mitunter schweren kurz- und langfristigen Nebenwirkungen durch die Einnahme der Medikamente, ist der Bedarf an neuen, modernen, gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen weiterhin gegeben. Mangelnde Behandelbarkeit der HIV-Infektion führt über kurz oder lang zu einem Fortschreiten der HIV-Infektion, einhergehend mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten

AIDS-assoziiierter Erkrankungen, wie wiederkehrenden Pneumonien, Lymphomen oder dem Wasting Syndrom, bis hin zum Tod und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Diese mitunter behandlungsbedürftigen Folgekomplikationen können ebenso starke negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben und zu langwierigen Krankenhausaufenthalten oder signifikanten Nebenwirkungen führen, die durch zusätzlich notwendige Begleitmedikation hervorgerufen werden können.

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. Ebenso wichtig sind die pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften der verbleibenden noch verfügbaren Substanzen, um das Wechselwirkungspotential der eingenommenen antiretroviralen Medikamente möglichst gering zu halten. Diese Phänomene sind aus anderen Gebieten der Infektiologie gut bekannt, wie z. B. der Tuberkulose oder MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*)-Infektionen. Dies soll nochmals betonen, dass zusätzlich zur möglichst effektiven Hemmung der Virusreplikation die Resistenzvermeidung ein zentrales und patientenrelevantes Therapieziel ist (⁴¹Götte, 2012;⁴²Tang, et al., 2012).

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 (⁴³BfArM, 2021).

Risikofaktoren für eine Arzneimittelresistenz

Für die erworbene multiresistente HIV-Infektion bestehen mehrere Risikofaktoren. Dazu zählen eine nicht optimale Adhärenz (z. B. wegen Unverträglichkeiten der ART), die Einnahme von Therapieregimen mit verminderter Wirksamkeit (vor allem in den frühen Jahren der antiretroviralen Therapie Ende der 80er/Anfang der 90er Jahre) und Probleme der Pharmakokinetik, die sich aus Arzneimittelwechselwirkungen mit antiretroviralen Medikamenten oder anderer Komedikation ergeben können (³Hoffmann, et al., 2018;³⁶Marzolini, et al., 2010;⁴⁴Marzolini, et al., 2011;⁴⁵Ortego, et al., 2011). Eine hohe Viruslast zu Beginn und eine nicht optimale Adhärenz sind wichtige Prädiktoren für eine antiretrovirale Resistenzentstehung (⁴⁶Harrigan, et al., 2005).

Resistenzbarriere antiretroviraler Wirkstoffklassen

Unter den ersten Wirkstoffen und sequenziellen Wirkstoffkombinationen in den frühen 90er-Jahren kam es schnell zur Entstehung von Resistenzen, da diese zu keiner effektiven Viruslastsenkung unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml geführt haben (³Hoffmann, et al., 2018). Hier spielen nicht nur die antivirale Wirksamkeit und Potenz (schnelles Absenken der Viruslast und damit Minimierung der Virämie) eine wichtige Rolle, sondern auch die sogenannte genetische Barriere:

- Kein Auftreten von Kreuzresistenzen: Einschränkung der Wirksamkeit anderer Substanzen der gleichen Klasse oder anderer Klassen
- Möglichst mehrere Mutationen bis es zur Ausbildung einer Arzneimittelresistenz kommt

Therapieversagen und Empfehlungen in den Leitlinien

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 (²⁴EACS, 2019).

Bei Auftreten eines Therapieversagens sollte unbedingt ein Therapiewechsel erfolgen. Laut Deutsch-Österreichischer Leitlinien sollte die Therapie bezüglich eines Therapieversagens evaluiert werden, wenn die Plasmavirämie nach initialer Suppression unter 50 Kopien/ml auf über 50 Kopien/ml ansteigt (¹⁶DAIG, et al., 2019). In den EACS-Leitlinien sollte eine Umstellung bei einer bestätigten Plasmavirämie >200 Kopien/ml erfolgen (²⁴EACS, 2019). Es sollte dann eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden, die die Grundlage für die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung aller jemals nachgewiesener Resistenzmutationen darstellt (¹⁶DAIG, et al., 2019; ²⁴EACS, 2019). Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte wenn möglich mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen, enthalten (¹⁶DAIG, et al., 2019; ⁴⁷Cooper, et al., 2008), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war. Auch die EACS-Leitlinien geben allgemeine Empfehlungen zur Therapieumstellung bei Therapieversagen mit bekannten Resistenzen. Demnach sollten mindestens 2, besser noch 3 aktive Substanzen im neuen Regime inkludiert werden. Hierbei sollte mindestens eine Substanz mit hoher Resistenzbarriere verwendet werden, z.B. 1 voll aktiver, geboosterter PI in Kombination mit einer Substanz einer Klasse, die bisher nicht eingesetzt wurde, beispielsweise INI oder FI. Alternativ kann auch ein Regime aus DTG (falls voll aktiv) und zwei NRTIs (mindestens 1 voll aktiver) eingesetzt werden. Um bei Patienten unter versagender Therapie weitere

Therapieoptionen aufzusparen, sollte bei Vorliegen von weniger als zwei aktiven Substanzen, eine Therapieumstellung nur dann so bald wie möglich erfolgen, wenn diese eine niedrige CD4-Zellzahl (<100 Kopien/ml) oder ein hohes Risiko einer klinischen Progression aufweisen. 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. Eine funktionelle Monotherapie sollte unbedingt vermieden werden (²⁴EACS, 2019). In besonderen Einzelfällen mit breiten Resistenzen kann bei Vorliegen einer M184V-Mutation (Resistenzen gegen 3TC und FTC) und fehlenden Optionen für eine wirksame Kombination die Fortführung einer Lamivudin-Monotherapie sinnvoll sein, bis bessere Optionen zur Verfügung stehen (¹⁶DAIG, et al., 2019;⁴⁸Castagna, et al., 2006).

Aktuell gibt es keine eindeutige Empfehlung für eine bestimmte antiretrovirale Substanz oder Substanzkombination zur Behandlung von Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, bei denen aufgrund fehlender Therapieoptionen kein stabil supprimierendes und gut verträgliches Behandlungsregime zur Verfügung steht. Damit ist der Bedarf an potenten, gut verträglichen Wirkstoffen mit neuartigen Wirkmechanismen, bestenfalls ohne Kreuzresistenzen gegenüber bisherigen Medikamentenklasse und einem möglichst geringen Wechselwirkungspotential, weiterhin sehr hoch.

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 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.

Abgrenzung von Fostemsavir gegenüber anderen Substanzen innerhalb der EI-Klasse

Fostemsavir 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. Im Folgenden werden die Eigenschaften des darin enthaltenen Wirkstoffes Fostemsavir genauer beleuchtet.

Fostemsavir ist eine Methylphosphat-Prodrug von Temsavir. Es zählt zur Klasse der Entry-Inhibitoren und zur Gruppe der sogenannten Attachment-Inhibitoren. Es verhindert das Eindringen des HI-Viruspartikels in die Zelle (*entry*), 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-Rezeptor auf der Oberfläche CD4⁺-T-Zellen und anderer Immunzellen blockiert (⁴⁹Cahn, et al., 2018), ein neuartiger Wirkmechanismus innerhalb der Klasse der Entry-Inhibitoren. Da die Bindung direkt an gp120, also ein virales Protein erfolgt

und nicht an einen zellulären Rezeptor, ist Fostemsavir unabhängig vom viralen Tropismus bei multiplen HIV-1-Subtypen aktiv. Bisher sind keine Kreuzresistenzen mit anderen Klassen innerhalb der zugelassenen Indikation bekannt (⁵⁰Meanwell, et al., 2018;⁵¹Nettles, et al., 2012;⁵²Nowicka-Sans, et al., 2012;⁵³Li, et al., 2013).

Neben Fostemsavir sind in der Klasse der Entry-Inhibitoren drei weitere Vertreter verfügbar, die speziell in der Population von stark vorbehandelten Patienten mit multiresistentem HIV-1 Anwendung finden:

Der Post-Attachment-Inhibitor Ibalizumab (Handelsname: Trogarzo[®]), der CCR5 (*C-C chemokine motif receptor type 5*)-Antagonist Maraviroc (Handelsname: Celsentri) und der Fusions-Inhibitor Enfuvirtid (T-20; Handelsname: Fuzeon[®]). Ibalizumab bindet an den CD4-Rezeptor und verhindert somit die Interaktion des bereits an den CD4-Rezeptor gebundenen HI-Virus mit dem Korezeptor CCR5 bzw. CXCR4 (⁵⁴Thera, 2020). Maraviroc verhindert die CCR5-Korezeptor-Bindung (⁵⁵ViiV, 2018); Enfuvirtid hingegen blockiert die Fusion des Viruspartikels mit der Zelle und damit den Eintritt in die Wirtszelle (⁵⁶Roche, 2018).

Ibalizumab ist der erste für die HIV-1-Therapie zugelassene, rekombinante, humanisierte, monoklonale Antikörper, der speziell für Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert ist (⁵⁷Iacob, et al., 2017;⁵⁸Emu, et al., 2018). Der gegen Domäne 2 des CD4-Rezeptors gerichtete Post-Attachment-Inhibitor wurde in einer Phase 3 Studie (TMB-301) getestet. Die Ansprechrate (Viruslast <50 Kopien/ml) bei Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die kein anderes antivirales Regime zur Verfügung hatten, lag zu Wochen 25 bei 43% (n=17 von 40 Patienten). (⁵⁸Emu, et al., 2018) In der klinischen Praxis ergeben sich bezüglich des Einsatzes jedoch Limitationen, da Ibalizumab ein parenteral verabreichter Antikörper ist und daher, nach einer erstmaligen initialen Dosis (2.000 mg), intravenös in einem zweiwöchigen Rhythmus verabreicht werden muss (Erhaltungsdosis je 800 mg). Wird eine Dosis um mehr als 3 Tage versäumt, muss eine erneute Aufsättigungsdosis verabreicht werden, erst dann kann die Erhaltungsdosis fortgeführt werden (⁵⁴Thera, 2020).

Maraviroc ist der bislang einzige CCR5-Antagonist, dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit in zwei großen randomisierten klinischen Phase III Studien an stark vorbehandelten Patienten untersucht wurde (MOTIVATE-1 und -2). Es zeigte sich ein Ansprechen (Viruslast <50 Kopien/ml) unter Maraviroc 2x täglich + optimiertes Hintergrundregime (OBT) von 46% im Vergleich zu Placebo + OBT von knapp 17% (⁵⁹Hardy, et al., 2010). In der klinischen Praxis ergeben sich ebenfalls Limitationen bezüglich des Einsatzes, da es ausschließlich eine antivirale Aktivität gegenüber CCR5-tropen HIV-1-Viren aufweist, nicht jedoch gegen CXCR4 (*CXCR4 motif chemokine receptor 4*)-trophe oder Mischpopulationen (CXCR4/CCR5) (⁶⁰Lalezari, 2007). Laut Fachinformation muss daher vor der Einnahme von Maraviroc durch eine ausreichend validierte und empfindliche Bestimmungsmethode anhand einer frisch entnommenen Blutprobe nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachweisbar ist (⁵⁵ViiV, 2018). In den klinischen Studien MOTIVATE-1 und -2 wurde hierfür der Trofile-Test von Monogram verwendet (⁵⁹Hardy, et al., 2010). Aus der Vorbehandlung und durch die Untersuchung zurückgestellter, älterer Blutproben lässt sich der virale Tropismus nicht sicher ableiten (⁵⁵ViiV, 2018).

Enfuvirtid (T-20) ist der bisher einzige Fusions-Inhibitor und bindet direkt an das virale gp41-Protein, wodurch die Fusion der Virusmembran mit der zellulären Membran verhindert und somit die virale RNA nicht in die Zielzelle gelangen kann. Es ist angezeigt bei Patienten, die ein Therapieversagen unter Regimen zeigten, die mindestens jeweils einen Vertreter aus der Klasse der PI, NRTI und NNRTI enthielten (⁵⁶Roche, 2018). Die Ansprechrate (Viruslast <50 Kopien/ml) in zwei großen randomisierten klinischen Phase III-Studien (TORO-1 und TORO-2) lag zu Woche 48 mit Enfuvirtid + OBT bei 18%; in der Vergleichsgruppe, die ausschließlich eine Therapieoptimierung erhalten hatte, lag diese bei 8% (⁶¹Nelson, et al., 2005). Eine Herausforderung beim Einsatz von Enfuvirtid stellt die Applikationsform dar. Denn anders als Fostemsavir und Maraviroc ist die empfohlene Dosis von Enfuvirtid 90 mg zweimal täglich appliziert durch subkutane Injektion in den Oberarm, in den vorderen Oberschenkel oder in den Bauch. Hierdurch können verstärkt lokale Reaktionen an den Injektionsstellen auftreten. In klinischen Studien (TORO-1 und -2) traten bei über 80% der Patienten Zysten und Knoten und bei über 90% Verhärtungen auf (⁶¹Nelson, et al., 2005). Zudem ist Enfuvirtid nicht als Fertigspritze verfügbar, sondern muss jeweils frisch vom Patienten rekonstituiert werden (⁵⁶Roche, 2018).

Nicht nur durch seine gute Verträglichkeit und einfache orale Einnahme bietet Fostemsavir Patienten mit multiresistentem HIV eine neue Therapieoption, sondern auch durch seinen neuartigen Wirkmechanismus, der noch vor der Interaktion des viralen gp120-Proteins mit dem CD4-Rezeptor der Wirtszelle angreift und somit die Infektion der CD4-Zelle effektiv verhindern kann.

Zusammenfassung

Besonders für stark vorbehandelte Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, die keine ausreichenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung haben, um ein supprimierendes Regime zu bilden, besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an neuen hoch wirksamen und gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen. Insbesondere auf Grund von Resistenzen und Kreuzresistenzen besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die Entwicklung antiretroviraler Substanzen mit neuartigem Wirkmechanismus (⁶²Wensing, et al., 2016; ⁶³Stolbach, et al., 2015). Dies geht auch aus den aktuellen Leitlinien hervor, die eine klare Empfehlung zur Behandlungsstrategie bei Patienten, mit stark limitierten oder keinerlei Optionen vorgeben. Es sollte bestenfalls eine zusätzliche neue, auf dem Markt verfügbare Substanz im Folgeregime eingesetzt werden, die keine Kreuzresistenzen mit anderen vorhandenen Klassen aufweist, um eine funktionelle Monotherapie und damit einem erhöhten Risiko für eine weitere Resistenzakkumulation zu verhindern (²⁴EACS, 2019).

Die individuelle Wahl und Anpassung der ART stellt bei Patienten mit multiresistentem HIV daher eine große Herausforderung dar. Nicht nur in Hinblick auf die virologische und (die dadurch vermittelte) immunologische Wirksamkeit, sondern besonders auch in Bezug auf die

Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile, Wechselwirkungen und Darreichungsformen der eingesetzten Substanzen.

Durch den neuartigen Wirkmechanismus und die in Studien gezeigte gute Wirksamkeit und Verträglichkeit stellt eine Therapie mit Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln daher für Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht, eine lebensrettende Therapieoption dar.

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.

Seit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist das Robert Koch-Institut (RKI) beauftragt, Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu erfassen und unter epidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Nach § 7 Absatz 3 IfSG gehört eine HIV-Infektion, zu den meldepflichtigen Erkrankungen (⁶⁴IfSG, 2000). Zusätzlich werden die Daten von drei Erhebungstools in der zentralen Datenbank beim RKI zusammengefasst. (AIDS-Fallregister, ClinSurv HIV, und HIV-Serokonverterstudie). Die vom RKI veröffentlichten Daten bilden die Grundlage der Beschreibung von Prävalenz und Inzidenz in diesem Dossier für Deutschland. Wir stellen die aktuellsten Daten für die Inzidenz und Prävalenz einer HIV-Infektion in Deutschland dar (²⁷RKI, 2020).

Die Daten aus dem gesetzlichen Melderegister sind mit Vorsicht zu bewerten, denn zwischen der Ansteckung mit dem HI-Virus und der Diagnose einer HIV-Infektion können mitunter große Zeitabstände liegen. Daher kann die Anzahl neuer HIV-Infektionen pro Zeiteinheit (HIV-Inzidenz) nicht unmittelbar aus dem Melderegister abgeleitet und verwertet werden. Die berichteten Neuansteckungen lassen keine Schlüsse auf die Ansteckungszeit zu.

Die Angaben zu HIV-Neuansteckungen sollten daher weder mit der HIV-Inzidenz (Anzahl 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 der beschriebenen Unsicherheiten werden, der Klarheit halber, neue HIV-Infektionen, neu diagnostizierte Fälle und die Inzidenz von HIV-Infektionen synonym verwendet.

Die im folgenden aufgezeigte Datenbasis des RKI wird trotz der bestehenden Unsicherheiten als aktuelle und gültige Datenbasis für Deutschland eingestuft (²⁷RKI, 2020). Diese Datenbasis wurde auch in früheren Verfahren zur Nutzenbewertung von Medikamenten zur Einschätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland vom G-BA akzeptiert. (⁶⁵G-BA, 2015).

Prävalenz und Inzidenz von mit HIV-1-Infizierten in Deutschland:

Die in Deutschland lebende Anzahl von Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, sowie die Zahl der neu diagnostizierten Fälle für die Jahre 2015-2021 sind in Tabelle 3-5 dargestellt. Die Anzahl der mit HIV lebenden Menschen, die Todesfälle unter mit HIV-infizierten Patienten, sowie Neuinfektionen werden jährlich, anhand verfügbarer Daten und Informationen geschätzt. Das RKI nimmt keine Aktualisierung früher veröffentlichter Schätzungen vor. Zusätzliche Daten und Informationen aber auch Veränderungen in der genutzten Methodik, können somit die Ergebnisse der Berechnungen von Jahr zu Jahr verfälschen (²⁷RKI, 2020;⁶⁶RKI, 2016;⁶⁷RKI, 2017;⁶⁸RKI, 2019;⁶⁹RKI, 2018).

In Deutschland wächst die Gesamtzahl der mit HIV-infizierten Menschen seit dem Jahr 2000 linear an und hat sich seitdem von <40.000 auf aktuell 2019 90.700 (95% KI: 84.000 – 97.200) mehr als verdoppelt (²⁷RKI, 2020).

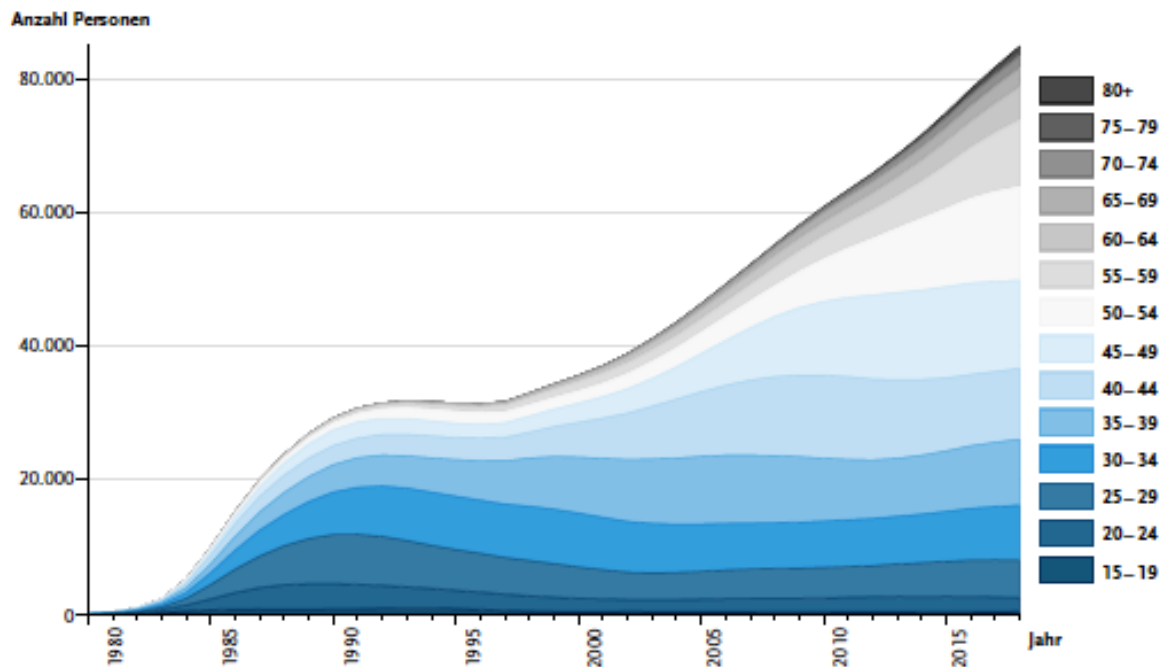


Abbildung 3-3: Anzahl der unter 40-jährigen Menschen, die mit HIV leben ist in den letzten 25 Jahren annähernd unverändert geblieben. Die Anzahl der über 40-Jährigen nimmt dagegen seit den 1990er Jahren stetig zu (²⁷RKI, 2020).

In Tabelle 3-5 lässt sich erkennen, dass sich die geschätzte Anzahl der mit einer HIV-Infektion lebenden Personen (diagnostizierte und nicht diagnostizierte Fälle) von 84.700 im Jahr 2015 auf geschätzte 90.700 (95% Konfidenzintervall [KI]: [84.900 – 97.200]) im Jahr 2019 weiter erhöht hat. Von den insgesamt 90.700 HIV-positiven Menschen in Deutschland im Jahr 2019 waren etwa 73.100 Männer (95% Konfidenzintervall [KI]: [68.600 – 78.200]) und 17.600 Frauen (95% Konfidenzintervall [KI]: [16.100 – 19.100]). Der Anteil der Patienten mit bekannter HIV-Diagnose lag bei etwa 88% (79.900; 95%-KI: [74.400 – 86.400]) (²⁷RKI, 2020).

Betrachtet man die Anzahl der neu diagnostizierten HIV-Infektionen, so stieg diese von 3100 Fälle in 2018 (95% KI: 2.900 – 3.300) auf 3.300 (95% KI: 3.100 – 3.400) Fälle in 2019 leicht an. Die Anzahl der Todesfälle fiel von 460 im Jahr 2015 auf 380 (95% KI: 370 – 400) im Jahr 2019 (²⁷RKI, 2020). Wie oben beschrieben, stellen diese Daten, obwohl sie mit großen Unsicherheiten behaftet sind, die beste verfügbare Evidenz dar. Da der HIV-Trend in den letzten 5 Jahren keinen großen Veränderungen unterlag und sich relativ stabil zeigte, kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der mit einer HIV-Infektion lebenden Personen in den nächsten Jahren keinen größeren Schwankungen unterliegen wird.

Die Prognose für 2020 und 2021 wurde basierend auf den verfügbaren Daten aus dem Jahr 2019 zur Inzidenz und Prävalenz extrapoliert (²⁷RKI, 2020).

Tabelle 3-4: Geschätzte Prävalenz und Inzidenz über die Jahre 2015 - 2021

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Mit HIV infizierte lebende Personen (Prävalenz)	> 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)	> 90.700 (95% KI: 84.900 - 97.200)	ca. 93.620	ca. 96.540
Mit diagnostizierter HIV lebende Personen	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)	79.900 (95% KI: 74.400 - 86.400)	ca. 82.820	ca. 84.317
Anteil der Personen unter ART	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)	76.800 (95% KI: 73.200 - 80.300)	ca. 79.507	ca. 80.944
Neu diagnostizierte Fälle (Inzidenz)	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)	3.300 (95% KI: 3.100 - 3.400)	ca. 3.300	ca. 3.300
Todesfälle	460 (95% KI: 440-480)	460 (95% KI: 430 - 490)	450 (95% KI: 420 - 470)	440 (95% KI: 420 - 460)	380 (95% KI: 370 - 400)	ca. 380	ca. 380
	RKI 2016	RKI 2017a	RKI 2018	RKI 2019	RKI 2020	Annahme (Schätzung)	Annahme (Schätzung)

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.

Die Prognose für die HIV-Prävalenz der nächsten 5 Jahre (siehe Tabelle 3-6), wurde aus den verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz aus dem Jahr 2019 extrapoliert (²⁷RKI, 2020). Für die Prävalenz ergab sich eine Zunahme um 2.920 Patienten pro Jahr (3.300 neu diagnostizierte Fälle nach Abzug der 380 Todesfälle). Um die Anzahl der Patienten mit HIV-Diagnose sowie den Anteil von Patienten unter ART zu ermitteln, wurden anteilig die Daten aus 2019 berechnet. Im Moment kann davon ausgegangen werden, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine neuen Vorsorgeuntersuchungen oder ähnliche Programme eingeführt werden, durch die sich die Anzahl neu diagnostizierter Patienten eventuell erhöhen könnte. Der Effekt der Prä-Expositionsprophylaxe auf die Anzahl an Neuinfektionen unterliegt derzeit einer Bewertung durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) in Kooperation mit dem RKI und ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht abzuschätzen (⁷⁰RKI, 2020). Ebenso scheint es gerechtfertigt, die Annahme zu vertreten, dass die Todesfälle in naher Zukunft voraussichtlich konstant bleiben werden. Auf Basis der Daten für 2019 (Tabelle 3-5) wurden die Anteile der Personen mit HIV-Diagnose und der Patienten mit ART folgendermaßen hergeleitet (²⁷RKI, 2020):

- Personen mit HIV-Diagnose: ~ 88% (79.900 Patienten mit HIV-Diagnose / 90.700 Personen, die mit HIV leben)

- Diagnostizierte Patienten unter ART: ~ 96% (76.800 diagnostizierte Patienten unter ART / 79.900 Patienten mit HIV-Diagnose)

Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen im Zeitraum 2020 – 2025

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Prävalenz (mit HIV lebende Personen)	93.620	96.540	99.460	102.380	105.300	108.220
Patienten mit HIV – Diagnose (Annahme 88%)	81.978	84.317	87.524	90.094	92.664	95.233
Patienten unter ART (Annahme 96%)	78.698	80.944	84.023	86.490	88.957	91.423
Quellenangabe: (Schätzung auf Basis von ²⁷ RKI, 2020)						

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.

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).

Beschreibung und Ableitung der Zielpopulation für Fostemsavir:

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

In seiner Niederschrift (2019-B-281) vom 06. April 2020 hat der G-BA für Fostemsavir die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. „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“ (29G-BA, 2020).

Im Folgenden wird die Zielpopulation für Fostemsavir auf Basis der Zulassung, unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie auf Basis der bestverfügbaren Evidenz hergeleitet. Zur Veranschaulichung wird hierbei zwischen zwei Teilpopulationen A und B unterschieden:

Teilpopulation A:

Die Teilpopulation A umfasst erwachsene Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, die aus Resistenzgründen kein supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime mehr zur Verfügung haben.

Die Teilpopulation A entspricht dem Patientengut, welches der G-BA als Zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert hat: „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...“ (29G-BA, 2020).

Teilpopulation B:

Die Teilpopulation B hingegen umfasst erwachsene Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, die aufgrund von bewiesener Unverträglichkeit, gesichertem Wirksamkeitsverlust und/oder gesicherten Medikamenteninteraktionen kein supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime mehr zur Verfügung haben.

Die Teilpopulation B entspricht dem Patientengut, welches der G-BA als Zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert hat: „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 ...oder Nebenwirkungen“ (29G-BA, 2020).

Sicherheitsbedenken und Unverträglichkeiten sind bisher meist im Zusammenhang mit Komedikationen bei Patienten, die mit einer HIV-Infektion leben (PLHIV), erhoben worden. Eine steigende Anzahl an Komedikationen (sog. Polypharmazie) ist einer der stärksten Prädiktoren für Medikamentenwechselwirkungen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (71Edelman, et al., 2013;72Shah, et al., 2012;73Hovstadius, et al., 2012). Es ist bekannt, dass das Risiko für Medikamentenwechselwirkungen (drug-drug interactions; DDI) und andere Unverträglichkeiten mit Dauer der ART und / oder dem zunehmenden Alter steigen. Des Weiteren birgt auch eine antiretrovirale Therapie, in Abhängigkeit der eingesetzten Wirkstoffe (v.a. geboosterte ART-Regime oder Efavirenz-basierte Regime) ein erhöhtes Risiko

für Neben- und Wechselwirkungen bei HIV-positiven Menschen mit Begleiterkrankungen. Subpopulationen, die die Zielgruppe von Fostemsavir reflektieren wurden in den Studien nicht explizit betrachtet oder analysiert (⁷⁴Lopes, et al., 2020). Die Relevanz der hier gelisteten Literatur ist dennoch übertragbar auf die für Fostemsavir in Frage kommenden Patienten, denn es gilt besonders bei dieser besonderen Patientenpopulation weitere Resistenzentwicklungen aufgrund eines Wirksamkeitsverlustes, hervorgerufen durch signifikante DDI, zu vermeiden und somit mögliche Therapieoptionen zu erhalten.

Auf Grund klinisch relevanter Sicherheitsbedenken oder Unverträglichkeiten sollte daher bei diesem besonderes vulnerablen Patientengut eine Therapieoptimierung mit Substanzen, wie Fostemsavir, mit einem neuen Wirkansatz und geringem Wechselwirkungspotential, in Betracht gezogen werden. Folgende klinisch relevante Faktoren sind daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als Basis für die Bestimmung der Zielpopulation herangezogen worden:

- A) Unzureichender therapeutischer Erfolg durch persistierende, nachweisbare niedrige Viruslevel (low level Virämie)
- B) Klinisch relevante Medikamentenwechselwirkungen,
- C) Klinisch relevante Sicherheitserwägungen und / oder Unverträglichkeiten
- D) Inkomplette Immunantwort im Sinne von Non-Respondern

Tabelle 3-6: Ableitung für die Teilpopulation B Ergebnisse der Literaturrecherche

Ergebnisse basierend auf der prospektiven nationalen Schweizer HIV-Kohorte							
Quelle	Daten	Design	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten mit > 1 PDDI	Anzahl Patienten mit red flag	Anzahl Patienten mit orange red flag PDDI	Anzahl prävalenter Patienten / Anteil der Teilpopulation B
Marzolini et.al. (³⁶ Marzolini, et al., 2010)	Swiss HIV cohort study	Prospektive Kohorten Studie	n = 1497	n = 599	n = 21	n = 597	1,4 % (red flag Patienten)
Quelle	Daten	Design	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten mit > 5 PDDI	Anzahl Patienten mit red flag (> 1 PDDI)	Anzahl Patienten mit orange flag PDDI	Anzahl prävalenter Patienten / Anteil der Teilpopulation B
El Moussaoui et.al. (⁷⁵ El Moussaoui, et al., 2020)	Liege University Hospital data base. University of Liverpool data base.	Prospektive Kohorten Studie	n = 1038	n = 209	n = 45	n = 396	4,3% (red flag Patienten)

Erklärung zur Tabelle 3-6: Die Ableitung der möglichen Patienten die die Kriterien der Teilpopulation B erfüllen, erfolgte auf der Basis einer prospektiven Kohortenstudie (⁷⁵El Moussaoui, et al., 2020) sowie auf der Basis der Swiss Cohort Studie (³⁶Marzolini, et al., 2010). Die Selektierung des Patientengutes das die Kriterien der Teilpopulation B erfüllt, erfolgte indem immer die stärkste von Nebenwirkungen sowie unerwünschten Ereignissen betroffene Patientenkohorte zur Berechnung herangezogen wurde, da diese am besten die Teilpopulation B Patienten reflektiert. Um der Unsicherheit der Ableitung der Patientenanzahl der Teilpopulation B Rechnung zu tragen, wurde unter Hinzuziehung von Expertenmeinungen eine konservative Schätzung für Patienten mit Dreiklassen-Resistenz die zusätzlich die Kriterien der Teilpopulation B erfüllen zwischen 0,5%-2,5% abgeleitet.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Fostemsavir 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	88 - 269	77 - 236
Quellen: (²⁷ RKI, 2020; ²⁹ G-BA, 2020; ⁷⁶ Judd, et al., 2017; ⁷⁷ ViiV, 2021)		

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.

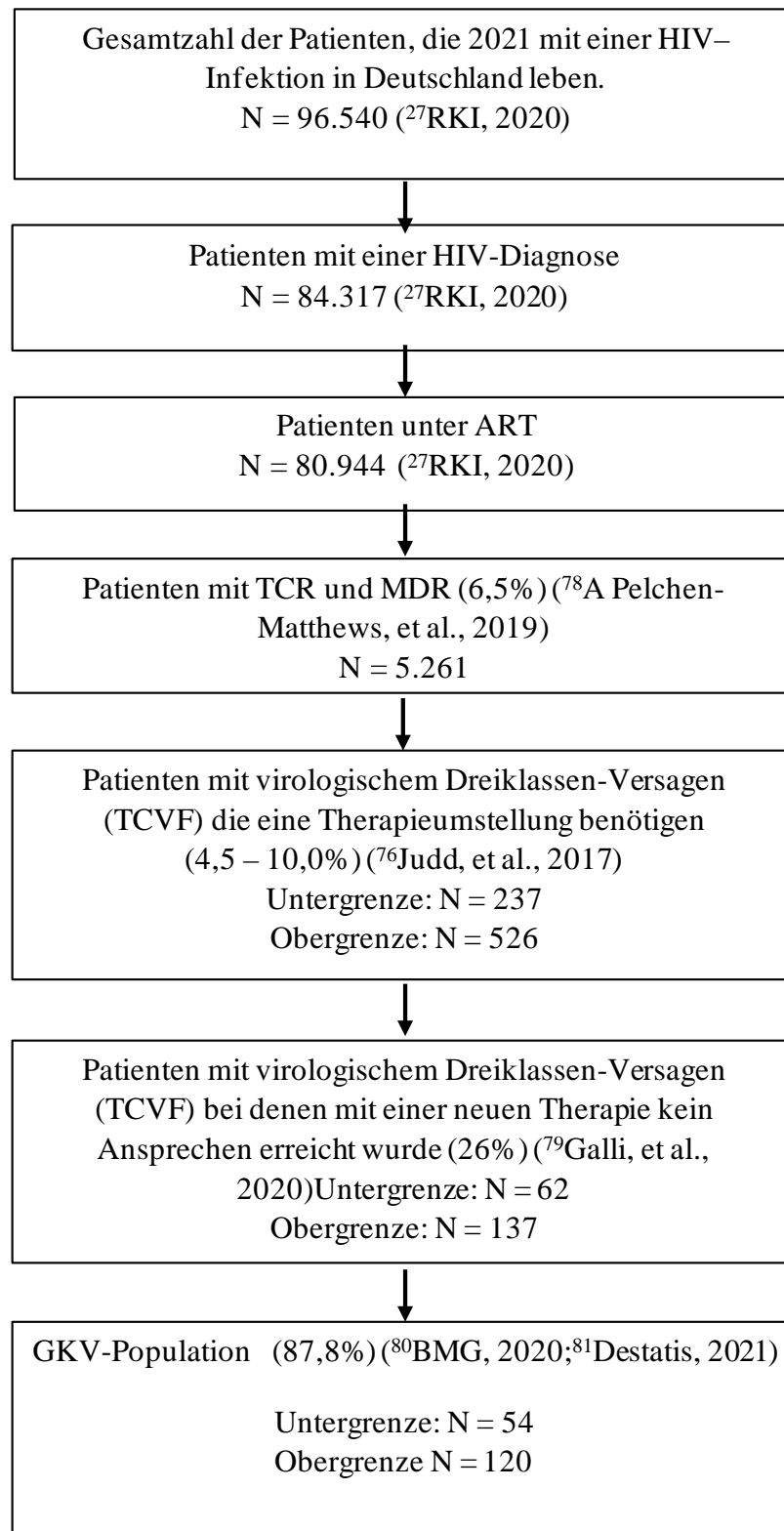


Abbildung 3-4: zeigt die Ableitung der Zielpopulation (Teilpopulation A) Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht (Schätzwerte für 2021).

Beschreibung der Berechnungsschritte zur Ableitung der gesetzlich krankenversicherten Zielpopulation in Abbildung 3-4 für 2021, für die Teilpopulation A; Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion mit ART, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime gebildet werden konnte.

Fostemsavir ist zur Behandlung Erwachsener mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht. Aufgrund der durch die EMA (⁸²EMA, 2020) vergebenen Zulassung sowie auf der Basis des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (²⁹G-BA, 2020), lassen sich zwei Patientengruppen definieren, die für eine Therapie mit Fostemsavir in Frage kommen. Im weiteren Verlauf werden diese beiden Patientengruppen als Teilpopulation A und Teilpopulation B (wie auch oben bereits beschrieben) bezeichnet.

Im Folgenden werden die Berechnungsschritte, mit denen die Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Teilpopulation A ermittelt wurde, beschrieben. Diese Zahlen sind außerdem in Abbildung 3-4 dargestellt. Für die Ableitung der Anzahl der HIV-Infizierten in der gesetzlich krankenversicherten Population wird die prognostizierte Prävalenz dieser Patientenpopulation für das Jahr 2021 (N=96.540) unterstellt. Da Fostemsavir nicht zur Behandlung von therapie-naiven Patienten zugelassen ist, wurde zunächst zur weiteren Berechnung der gesetzlich versicherten Patientenanzahl, das diagnostizierte HIV-Patientengut unter ART zugrunde gelegt (N=80.944) (Tabelle 3-5; Tabelle 3-6 Basis: ²⁷RKI, 2020).

Die Prävalenz von HIV-Patienten unter ART und mit Multiresistenz (v. a. Dreiklassenresistenz) sank von 1999 bis 2010 auf <10% und blieb ab 2011 innerhalb einer Range von 5% - 6,5% (⁷⁸A Pelchen-Matthews, et al., 2019;⁸³Armenia, et al., 2020) nahezu konstant. Patienten wurden mit Dreiklassen-Resistenz klassifiziert, wenn bei ihnen nur noch für zwei von fünf antiretroviralen Substanzklassen (d. h. NRTI, NNRTI, PI, INI, 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 (⁷⁸A Pelchen-Matthews, et al., 2019), und die die Angaben zur Prävalenz bei Dreiklassen-Resistenz von 6,5% unterstützt.

Die Anzahl der Patienten mit Dreiklassen-Resistenz in Deutschland wurde durch Multiplikation der prognostizierten Anzahl von Patienten mit HIV-Diagnose und unter ART im Jahr 2021 mit 6,5% abgeleitet (²⁷RKI, 2020;⁷⁸A Pelchen-Matthews, et al., 2019):

$$80.944 \times 6,5\% = 5.261 \text{ Patienten unter ART mit Dreiklassen-Resistenz}$$

Der Anteil der Patienten für Teilpopulation A, d.h. virämische Patienten mit einem virologischen Dreiklassen Versagen (TCVF), die neue Behandlungsoptionen aufgrund von Resistenzen benötigen, wird anhand von Daten aus dem europäischen COHERE Kohortenverband (⁷⁶Judd, et al., 2017) abgeleitet. Hier betrug der kumulative Anteil an TCVF-Patienten fünf Jahre nach Einleitung der ART 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. Basierend auf der Meinung von europäischen und internationalen Experten wurde die Untergrenze des Anteils der Patienten mit TCVF auf 4,5% definiert, sowie die Obergrenze auf 10,0% gerundet. Beide Grenzen stellen die jeweils konservativsten Schätzungen dar. Für Deutschland übertragen, ergeben sich daraus folgende Bereiche:

- a) Untergrenze: $5.261 \times 4.5\% = 237$ Patienten mit virologischem Dreiklassen- Versagen (TCVF)
- b) Obergrenze: $5.261 \times 10\% = 526$ Patienten mit virologischem Dreiklassen Versagen (TCVF)

Bei ca. 26% der behandelten TCVF Patienten kann eine Virussuppression mit einer definierten Viruslast von <50 Kopien/ml nicht erreicht werden (⁷⁹Galli, et al., 2020). Diese Patienten stellen einen Teil der Zielpopulation von Fostemsavir dar (Teilpopulation A). Für diese Patienten, mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, ist kein anderes supprimierendes antiretrovirales Therapieregime verfügbar. Die Anzahl der Patienten in Deutschland für die Teilpopulation A wurde wie folgt abgeleitet:

- a) Untergrenze: $237 \times 26\% = 62$ vorbehandelte Patienten, bei denen mit verbleibenden Therapieoptionen keine Suppression erreicht werden kann.
- b) Obergrenze: $526 \times 26\% = 137$ vorbehandelte Patienten, bei denen mit verbleibenden Therapieoptionen keine Suppression erreicht werden kann

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation A als Teil der Gesamtzielpopulation, die gesetzlich krankenversichert sind, wurde der Anteil aller gesetzlich Versicherten in Deutschland zugrunde gelegt (⁸⁰BMG, 2020; ⁸¹Destatis, 2021):

- a) Untergrenze: $62 \times 87,8\% = 54$ Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung
- b) Obergrenze: $137 \times 87,8\% = 120$ Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung

Daraus ergeben sich eine Range von 54 bis 120 Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung in der Fostemsavir Zielpopulation (Teilpopulation A), für die aufgrund von Resistenzen kein stabil supprimierendes antivirales Therapieregime verfügbar ist.

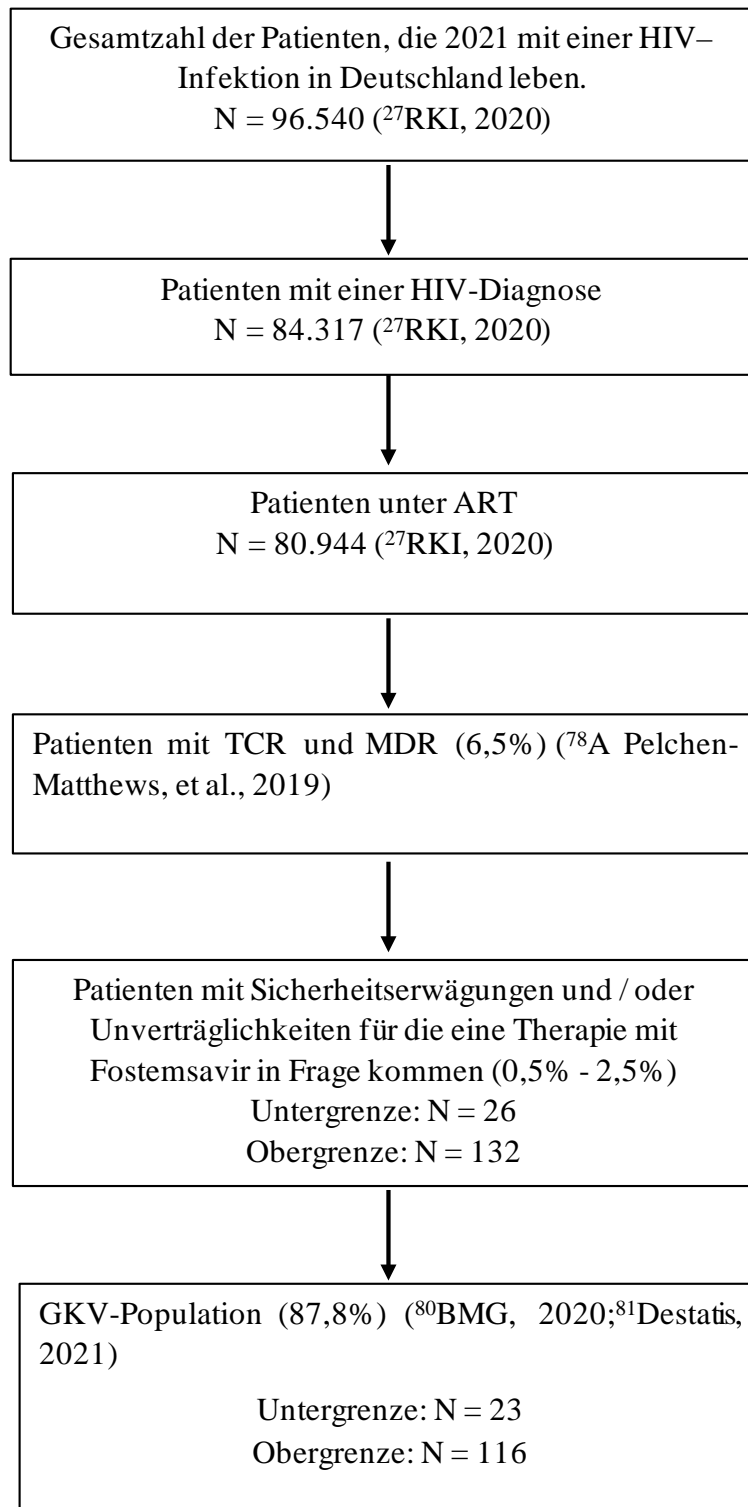


Abbildung 3-5: zeigt die Ableitung der Zielpopulation (Teilpopulation B) in der gesetzlichen Krankenversicherung mit multiresistenter HIV-1-Infektion sowie unter antiretroviraler Therapie (ART), für die aus Unverträglichkeits- oder Sicherheitserwägungen kein verträgliches stabil supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Beschreibung der Berechnungsschritte zur Ableitung der gesetzlich krankenversicherten Zielpopulation in Abbildung 3-5 für 2021, für die Teilpopulation B; Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion mit ART, für die aus Unverträglichkeits- oder Sicherheitserwägungen kein stabil supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime verfügbar ist.

Im Folgenden werden die Berechnungsschritte, mit denen die Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in der Teilpopulation B ermittelt wurden, beschrieben. Diese Zahlen sind außerdem in Abbildung 3-5 dargestellt. Für die Ableitung der Anzahl der HIV-Infizierten in der gesetzlich krankenversicherten Population wird die prognostizierte Prävalenz dieser Patientenpopulation für das Jahr 2021 (N=96.540) unterstellt. Da Fostemsavir nicht zur Behandlung von therapienaiven Patienten zugelassen ist, wurde zunächst zur weiteren Berechnung der gesetzlich versicherten Patientenanzahl, das diagnostizierte HIV Patientengut unter ART zugrunde gelegt (N=80.944) (Tabelle 3-5; Tabelle 3-6 Basis: ²⁷RKI, 2020).

Die Prävalenz von Patienten mit multiresistentem HIV unter ART sank von 1999 bis 2010 auf <10% und blieb ab 2011 innerhalb eines Ranges zwischen 5% - 6,5% (⁷⁸A Pelchen-Matthews, et al., 2019;⁸³Armenia, et al., 2020) nahezu konstant. Patienten wurden mit Dreiklassen-Resistenz klassifiziert, wenn bei ihnen nur noch für zwei von fünf antiretroviralen Substanzklassen (d. h. NRTI, NNRTI, PI, INI, 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 (⁷⁸A Pelchen-Matthews, et al., 2019), und die die Angaben der CREME Gruppe zur Prävalenz bei Dreiklassen-Resistenz von 6,5% unterstützt.

Die Anzahl der Patienten mit Dreiklassen-Resistenz in Deutschland wird durch Multiplikation der prognostizierten Anzahl von Patienten mit HIV-Diagnose unter ART im Jahr 2021 in Deutschland mit 6,5% abgeleitet (²⁷RKI, 2020;⁷⁸A Pelchen-Matthews, et al., 2019):

$$80.944 \times 6,5\% = 5.261 \text{ Patienten unter ART mit Dreiklassen – Resistenz}$$

Ein Teil der Patienten entwickelt durch die ART an sich oder durch begleitende Komedikationen Unverträglichkeiten oder sicherheitsrelevante Nebenwirkungen. Um den Therapierfolg nicht zu gefährden sollte bei diesen Patienten eine Umstellung zu einem Wirkstoff bestenfalls aus einer neuen Wirkstoffklasse und einem günstigeren Nebenwirkungsprofil in Betracht gezogen werden. Die Datenlage zu Sicherheitsrisiken und Nebenwirkungen unter ART sowie unter begleitenden Komedikationen ist nicht sehr valide und beschränkt sich zumeist auf Zentrumserhebungen, Fallkohorten und ähnliches (siehe Tabelle 3-7). Zumeist wurden diese Daten für ein Patientenkollektiv erhoben, das deutlich weniger stark vorbehandelt war als die Patientenpopulation, die für Fostemsavir in Frage kommt. Aus den Daten in Tabelle 3-7 lassen sich Teilpopulationen in Bezug auf potentielle und signifikante Unverträglichkeiten und Sicherheitserwägungen mit den dazugehörigen Teilprävalenz-Bereichen ableiten. Unter zusätzlicher Hinzuziehung von europäischen Experten, wurde ein

konservativer Prävalenzbereich zwischen 0,5%-2,5% für die Teilpopulation B abgeleitet. Dieser spiegelt somit auch die aktuelle Versorgungsrealität wider.

Für die Patienten, mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes antivirales Therapieregime aufgrund von Sicherheitserwägungen und / oder Nebenwirkungen zur Verfügung steht, wurde die Anzahl der Patienten für Fostemsavir in Deutschland für die Teilpopulation B wie folgt abgeleitet:

- a) Untergrenze: $5.261 \times 0,5\% = 26$ Teilpopulation B
- b) Obergrenze: $5.261 \times 2,5\% = 132$ Teilpopulation B

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation B als Teil der Gesamtzielpopulation, die gesetzlich krankenversichert sind, wurde der Anteil aller gesetzlich Versicherten in Deutschland zugrunde gelegt (⁸⁰BMG, 2020;⁸¹Destatis, 2021):

- a) Untergrenze: $26 \times 87,8\% = 23$ Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung
- b) Obergrenze: $132 \times 87,8\% = 116$ Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung

Daraus ergibt sich eine Spanne von 23 bis 116 Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung in der Fostemsavir Zielpopulation für die Teilpopulation B.

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
Fostemsavir 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.	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

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.

Basierend auf den Ergebnissen der BRIGHT Studie, des MAIC zum Vergleichsarm (Placebo plus OBT) der BENCHMRK-Studien (⁸⁴Steigbigel, et al., 2010), des MAIC mit der einarmigen (Ibalizumab + OBT) TMB-301 Studie (⁵⁸Emu, et al., 2018) und des MAIC zum Vergleichsarm OBT inkl. DTG der VIKING-3 Studie (⁸⁵ViiV, 2013) (siehe Modul 4) zeigt sich in der Gesamtschau für Fostemsavir ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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.

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2: Beschreibung der Erkrankung, Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Die Identifikation der entsprechenden Literatur erfolgte mittels einer orientierenden Suche, vornehmlich unter Verwendung von PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Des Weiteren finden Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5: Prävalenz, Inzidenz, Anzahl der Patienten

Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen für die Erkrankung generell sowie für die Größe der Zielpopulation und der Population mit Zusatznutzen wurden Daten des RKI herangezogen. Die Daten des RKI basieren auf den kontinuierlichen Übermittlungen meldepflichtiger Erkrankungen und stellen eine solide Datenbasis für bevölkerungsbezogene, epidemiologische Untersuchungen dar. Alle weiteren Informationsquellen und deren Identifikation sind in den jeweiligen Abschnitten ausführlich dargestellt und begründet.

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. Barré-Sinoussi F; Chermann J-C; Rey F; Nugeyre MT; Chamaret S; Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983; 220(4599): 868-71.
2. Gallo RC; Sarin PS; Gelmann E; Robert-Guroff M; Richardson E; Kalyanaraman V, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983; 220(4599): 865-7.
3. Hoffmann C; Rockstroh J. HIV 2018/19 - www.hivbuch.de. www.hivbuch.de2018. Available from: <https://www.hivbuch.de/>.
4. Cozzi AL; Sabin C; Phillips A; Lee C; Pezzotti P; Rezza GJE, et al. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. 1998; 121(2): 369-76.
5. Fischl MA; Richman DD; Causey DM; Grieco MH; Bryson Y; Mildvan D, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. 1989; 262(17): 2405-10.
6. Swanson CE; Tindall B; Cooper DAJA. Efficacy of zidovudine treatment in homosexual men with AIDS-related complex: factors influencing development of AIDS, survival and drug intolerance. Australian Zidovudine Study Group. 1994; 8(5): 625-34.
7. Pezzotti P; Phillips AN; Dorrucchi M; Lepri AC; Galai N; Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. 1996; 313(7057): 583-6.
8. Rosenberg PS; Goedert JJ; Biggar RJJA. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. 1994; 8(6): 803-10.
9. CDC, Center of Disease Prevention Selik, R; Motokoff E; Branson B; Owen S; Wihitmore S; Hall H. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014 2014

02.03.2020. Available from:
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab.

10. Deeks SG; Tracy R; Douek DCJI. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. 2013; 39(4): 633-45.

11. Hunt PW; Lee SA; Siedner MJJJoid. Immunologic biomarkers, morbidity, and mortality in treated HIV infection. 2016; 214(suppl_2): S44-S50.

12. Donnelly C; Bartley L; Ghani A; Le Fevre A; Kwong G; Cowling B, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. 2005; 6(3): 170-8.

13. Napravnik S; Poole C; Thomas JC; Eron JJ. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. 2002.

14. Sterling TR; Lyles CM; Vlahov D; Astemborski J; Margolick JB; Quinn TCJTJoid. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. 1999; 180(3): 666-72.

15. Sterling TR; Vlahov D; Astemborski J; Hoover DR; Margolick JB; Quinn TCJNEJoM. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. 2001; 344(10): 720-5.

16. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (AWMF-Register-Nr.: 055-001, S2k) 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-001.html>.

17. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin 2012 11.02.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf.

18. Mocroft A; Ledergerber B; Katlama C; Kirk O; Reiss P, d; Monforte AdA, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. The Lancet. 2003; 362(9377): 22-9.

19. Samji H; Cescon A; Hogg RS; Modur SP; Althoff KN; Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PloS one*. 2013; 8(12): e81355.
20. Volberding PA; Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *The Lancet*. 2010; 376(9734): 49-62.
21. Buchbinder SP; Katz MH; Hessel NA; O'Malley PM; Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *Aids*. 1994.
22. Lawn S. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. *Journal of infection*. 2004; 48(1): 1-12.
23. Morgan D; Kilmarx PH; Mahe C; Mayanja B; Whitworth JA. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. *Commentary: Virus, host, or environment? Bmj*. 2002; 324(7331): 193-7.
24. EACS, European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
25. Ecke J. HIV Zyklus 2 2017 02.03.2020. Available from: http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm.
26. Weber R; Ruppik M; Rickenbach M; Spörri A; Furrer H; Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. 2013; 14(4): 195-207.
27. RKI, Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 48/2020 2020 26.11.2020. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/48_20.html.
28. EMA, European Medicines Agency. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021 16.03.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf.

29. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-281 Fostemsavir zur Behandlung der HIV-1-Infektion. 2020 06.04.2020.
30. RKI, Robert-Koch-Institut. HIV-Infektion/AIDS RKI-Ratgeber 2018 25.02.2021. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html.
31. WHO, World Health Organization. HIV/AIDS Overview 2021 25.02.2021. Available from: https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab_1.
32. Christensen S; Wolf E; Altevers J; Diaz-Cuervo H. Comorbidities and costs in HIV patients: A retrospective claims database analysis in Germany. PloS one. 2019; 14(11): e0224279.
33. Briongos Figuero L; Bachiller Luque P; Palacios Martin T; González Sagrado M; Eiros Bouza J. Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients. HIV medicine. 2011; 12(1): 22-30.
34. Campsmith ML; Nakashima AK; Davidson AJ. Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: results from a multi-site interview project. Health and Quality of life Outcomes. 2003; 1(1): 1-6.
35. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Ibalizumab (D-580) 2021 13.02.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-589/2021-01-11_Wortprotokoll_Ibalizumab_D-580.pdf.
36. Marzolini C; Elzi L; Gibbons S; Weber R; Fux C; Furrer H, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. Antiviral therapy. 2010; 15(3): 413.
37. Holtzman C; Armon C; Tedaldi E; Chmiel JS; Buchacz K; Wood K, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. Journal of general internal medicine. 2013; 28(10): 1302-10.
38. Roberts JD; Bebenek K; Kunkel TA. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. Science. 1988; 242(4882): 1171-3.
39. Preston BD; Poiesz BJ; Loeb LA. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. Science. 1988; 242(4882): 1168-71.

40. Clavel F; Hance AJ. HIV drug resistance. *New England Journal of Medicine*. 2004; 350(10): 1023-35.
41. Götte M. The distinct contributions of fitness and genetic barrier to the development of antiviral drug resistance. *J Current opinion in virology*. 2012; 2(5): 644-50.
42. Tang MW; Shafer RWJD. HIV-1 antiretroviral resistance. 2012; 72(9): e1-e25.
43. BfArM, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. Härtefallprogramme / Compassionate Use (CUP) 2021 25.01.2021. Available from: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/CompassionateUse/Tabelle/_node.html.
44. Marzolini C; Back D; Weber R; Furrer H; Cavassini M; Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug–drug interactions. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011; 66(9): 2107-11.
45. Ortego C; Huedo-Medina TB; Llorca J; Sevilla L; Santos P; Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): a meta-analysis. *AIDS and Behavior*. 2011; 15(7): 1381-96.
46. Harrigan PR; Hogg RS; Dong WW; Yip B; Wynhoven B; Woodward J, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2005; 191(3): 339-47.
47. Cooper DA; Steigbigel RT; Gatell JM; Rockstroh JK; Katlama C; Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. 2008; 359(4): 355-65.
48. Castagna A; Danise A; Menzo S; Galli L; Gianotti N; Carini E, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). 2006; 20(6): 795-803.
49. Cahn P; Fink V; Patterson PJCOiH; AIDS. Fostemsavir: a new CD4 attachment inhibitor. 2018; 13(4): 341-5.
50. Meanwell NA; Krystal MR; Nowicka-Sans B; Langley DR; Conlon DA; Eastgate MD, et al. Inhibitors of HIV-1 attachment: the discovery and development of temsavir and its prodrug fostemsavir. ACS Publications; 2018.

51. Nettles RE; Schürmann D; Zhu L; Stonier M; Huang S-P; Chang I, et al. Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BMS-663068, an Oral HIV-1 Attachment Inhibitor in HIV-1–Infected Subjects. 2012; 206(7): 1002-11.
52. Nowicka-Sans B; Gong Y-F; McAuliffe B; Dicker I; Ho H-T; Zhou N, et al. In vitro antiviral characteristics of HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active component of the prodrug BMS-663068. 2012; 56(7): 3498-507.
53. Li Z; Zhou N; Sun Y; Ray N; Lataillade M; Hanna GJ, et al. Activity of the HIV-1 attachment inhibitor BMS-626529, the active component of the prodrug BMS-663068, against CD4-independent viruses and HIV-1 envelopes resistant to other entry inhibitors. 2013; 57(9): 4172-80.
54. Thera, Theratechnologies Europe Limited. Fachinformation Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 02.09.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023117>.
55. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation CELSENTRI 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten 2018 05.03.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596>.
56. Roche. Fachinformation Fuzeon® 2018 09.03.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617>.
57. Iacob SA; Iacob DG. Ibalizumab targeting CD4 receptors, an emerging molecule in HIV therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2017; 8: 2323.
58. Emu B; Fessel J; Schrader S; Kumar P; Richmond G; Win S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(7): 645-54.
59. Hardy WD; Gulick RM; Mayer H; Fätkenheuer G; Nelson M; Heera J, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(5): 558.
60. Lalezari J, editor Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR 5-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b/3 study in the US and Canada. Program and abstracts of the 14th Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California; 2007.

61. Nelson M; Arastéh K; Clotet B; Cooper DA; Henry K; Katlama C, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. 2005; 40(4): 404-12.

62. Wensing AM; Calvez V; Günthard HF; Johnson VA; Paredes R; Pillay D, et al. 2017 update of the drug resistance mutations in HIV-1. 2016; 24(4): 132.

63. Stolbach A; Paziana K; Heverling H; Pham PJJ; MT. A review of the toxicity of HIV medications II: interactions with drugs and complementary and alternative medicine products. 2015; 11(3): 326-41.

64. IfSG, Infektionsschutzgesetz. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen. BGBI I, S. 2000; 1045.

65. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (HIV-Infektion, ≥ 12 Jahre) 2015 25.11.2020. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/141/>.

66. RKI, Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin - HIV-Jahresbericht 2015 2016 26.10.2020. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/38_16.html.

67. RKI, Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin - HIV-Jahresbericht 2016 2017 26.10.2020. Available from: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/4902/267c3791A53Qz6.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

68. RKI, Robert-Koch-Institut. HIV-Jahresbericht 2017/2018 2019 26.10.2020. Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/6425>.

69. RKI, Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin - Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland 2018 26.10.2020. Available from: <https://edoc.rki.de/handle/176904/5859>.

70. RKI, Robert-Koch-Institut. Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositions-prophylaxe als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung ("EvE-PrEP") 2020 25.02.2021. Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/EvE-PrEP.html>.
71. Edelman EJ; Gordon KS; Glover J; McNicholl IR; Fiellin DA; Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs & aging*. 2013; 30(8): 613-28.
72. Shah BM; Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clinics in geriatric medicine*. 2012; 28(2): 173-86.
73. Hovstadius B; Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clinics in geriatric medicine*. 2012; 28(2): 159.
74. Lopes S; O'Day K; Meyer K; Van Stiphout J; Punekar Y; Radford M, et al. Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2020; 29(3): 270-8.
75. El Moussaoui M; Lambert I; Maes N; Sauvage A-S; Fripiat F; Meuris C, et al., editors. Evolution of drug Interactions with antiretroviral medication in people with HIV. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.
76. Judd A; Lodwick R; Noguera-Julian A; Gibb DM; Butler K; Costagliola D, et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV medicine*. 2017; 18(3): 171-80.
77. ViiV, ViiV Healthcare. Berechnung Patienten Population Fostemsavir. 2021 26.02.2021.
78. A Pelchen-Matthews A; Borges A; Reekie J; Rasmussen L; Wiese L; Weber J, et al. Prevalence and Outcomes for Heavily Treatment-Experienced (HTE) Individuals Living with HIV in a European Cohort 2019 26.10.2020. Available from: www.chip.dk.
79. Galli L; Parisi MR; Poli A; Menozzi M; Fiscon M; Garlassi E, et al., editors. Burden of disease in PLWH harboring a multidrug resistant virus: data from PRESTIGIO Registry. *Open Forum Infectious Diseases*; 2020.
80. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2020 23.02.2021. Available from:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.

81. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevoölkerungsstand 2021 26.02.2021. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand>.

82. EMA, European Medicines Agency. Assessment report Rukobia International non-proprietary name: fostemsavir Procedure No. EMEA/H/C/005011/0000. 10.12.2020. 2020

83. Armenia D; Di Carlo D; Flandre P; Bouba Y; Borghi V; Forbici F, et al. HIV MDR is still a relevant issue despite its dramatic drop over the years. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 75(5): 1301-10.

84. Steigbigel RT; Cooper DA; Teppler H; Eron JJ; Gatell JM; Kumar PN, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. 2010; 50(4): 605-12.

85. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III Study to Demonstrate the Antiviral Activity and Safety of Dolutegravir in HIV-1 Infected Adult Subjects with Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen (ING112574 – Week 48 Results of All Subjects Enrolled [N=183]) (CSR). 2013 05.12.2013.

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 3-10 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 3-1 bis 3-10 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.

In der nachfolgenden Tabelle 3-9 sind das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit anderen für die für Fostemsavir in Frage kommende Patientenpopulation relevanten Therapieregime aufgeführt inklusive einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln				
Fostemsavir	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Oral, kontinuierlich (täglich)	365	1
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
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	Oral, kontinuierlich (täglich)	365	1
Fosamprenavir + Abacavir / Lamivudin + Etravirin + 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	Oral kontinuierlich (täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
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	Oral/subkutan, 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)
Darunavir (BID)+ Ritonavir (BID)+ Dolutegravir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil suppressierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Oral, kontinuierlich (täglich)	365	1
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 suppressierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Intravenös/oral, kontinuierlich (Ibalizumab alle 2 Wochen i.v. und ART Kombination täglich oral)	Ibalizumab 26,1 Sonstige ART = 365	1 1
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 suppressierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Intravenös/oral kontinuierlich (Ibalizumab alle 2 Wochen i.v. und ART Kombination täglich oral)	Ibalizumab 26,1 Sonstige ART = 365	1 1
<p>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.</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.

Die Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet haben aufgrund von Resistenzen und/oder Nebenwirkungen keine Therapieoptionen mehr zur Verfügung, um eine stabile virale Suppression zu erlangen. In der Versorgungsrealität erhalten diese Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion daher oftmals eine Fülle an Wirkstoffkombinationen, die je nach Arzneimittel unterschiedlich häufig täglich oral eingenommen oder subkutan appliziert werden müssen, um die Krankheitsprogression bestmöglich zu verlangsamen (¹EACS, 2019). Die einzelnen Behandlungsmodi können den Zusammenfassungen der Arzneimittel spezifischen Merkmale in Tabelle 3-3 entnommen werden.

Gemäß G-BA ist die Realisierung der ZVT bei Patienten mit einer Umstellungsindikation eine patientenindividuelle „optimierte antiretrovirale Therapie“. Die Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet sind äußerst therapieerfahren und haben über die jahrelange Therapie ein breites Resistenzspektrum angehäuft.

Die Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet haben keine Therapieoptionen zur Verfügung, um eine stabile virale Suppression zu erlangen. Daraus resultiert, dass eine Optimierung des Therapieregimes ohne Fostemsavir oder Ibalizumab mit ihren neuartigen Wirkmechanismen faktisch nicht möglich ist. Auch in den Leitlinien wird beschrieben, dass bei Patienten unter Therapieversagen eine Umstellung bzw. Therapieoptimierung durchgeführt werden sollte, unter Berücksichtigung der Resistenzlage aber auch dem potentiellen Risiko von Neben- oder Wechselwirkungen. Es sollten mindestens 2 besser noch 3 voll aktive Substanzen in der neuen Therapie enthalten sein. 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 (¹EACS, 2019).

Eine Standardtherapie ist daher nicht abbildbar. Im vorliegenden Dossier wurde versucht unter Berücksichtigung der aktuellen Versorgungsrealität sowie weiterer verschiedener Kriterien (Anwendungsgebiet, Leitlinien, Versorgungspraxis, Kostenstruktur) dennoch mögliche Therapieregime abzubilden. Die Therapieregime sind aufgrund der individuellen Therapiehistorie, Resistenzakkumulation, behandlungsbedürftigen Komorbiditäten stark inhomogen und umfassen oftmals eine komplexe Kombination aus potentiell noch teilaktiven Substanzen, in möglichst hoher Dosis. Dies kann langfristig problematisch werden, denn aufgrund der höheren Anzahl an Substanzen, die kombiniert werden, steigt auch das Risiko für Unverträglichkeiten oder für mögliche Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen. Auch dieser Aspekt sollte laut Leitlinien bei der Auswahl eines neuen Therapieregimes berücksichtigt werden (¹EACS, 2019). Obwohl für Ibalizumab zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch kein verhandelter Erstattungsbetrag vorliegt, wurde dieser neue Wirkstoff, der speziell für stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die kein stabil supprimierendes antiretrovirales Regime zur Verfügung haben indiziert ist, in die Darstellung der potenziell möglichen ZVT als relevante Therapieoption für diese vulnerable Patientenpopulation aufgenommen.

Orientierend an der Darstellung anderer Nutzendossiers in der Indikation HIV (²G-BA, 2020), wurden sowohl kostengünstige Kombinationstherapien als auch kostenintensive Regime als Beispiele zur Veranschaulichung der möglichen Kosten herangezogen. Die kostengünstigste Option wurde unter Berücksichtigung der europäischen HIV-Leitlinie (¹EACS, 2019) für die Behandlung von Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion bestimmt. Zur Definierung der kostenintensiven Regime wurde eine Kombinationstherapie mit einem hochpreisigen Wirkstoff bestimmt. Da im aktuellen Therapiegebiet nur Ibalizumab noch über eine vergleichbare Zulassung für Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion verfügt, wurde dieses folgerichtig als hochpreisiger Wirkstoff definiert. Alternativ wird auch Enfuvirtid aufgeführt, das eine Zulassung bei multiresistenten Patienten besitzt.

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)
Fostemsavir	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Oral, kontinuierlich (täglich)	365
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)			
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	Oral, kontinuierlich (täglich)	365
Fosamprenavir + Abacavir / Lamivudin + Etravirin + Darunavir/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	Oral, kontinuierlich (täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)			
Dolutegravir (BID) + Enfuvirtid + Maraviroc + Tenofovirafenamid/Emtricitabin	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimierendes	Oral/subkutan, kontinuierlich (täglich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
+ Darunavir/ Ritonavir (BID)	antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben		
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	Oral, kontinuierlich (täglich)	365
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	Intravenös/oral, kontinuierlich (Ibalizumab alle 2 Wochen i.v. und ART Kombination täglich oral)	Ibalizumab 26,1 Sonstige ART = 365
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	Intravenös/oral, kontinuierlich (Ibalizumab alle 2 Wochen i.v. und ART Kombination täglich oral)	Ibalizumab 26,1 Sonstige ART = 365
<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><i>Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HIV-1: Humanes Immundefizienz – Virus Typ 1</i></p>			

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. Patienten-Gruppe	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)
Fostemsavir	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsschema zur Verfügung steht.	365	1200mg (2 x täglich 1 Retardtablette à 600mg Fostemsavir)	$600\text{mg} \times 2 \times 365 = 438\text{g}$
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
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	365	Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir) Ritonavir: 200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir) Dolutegravir 100mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)	Darunavir: $600\text{ mg} \times 2 \times 365 = 438\text{g} = 365\text{ DDD (DDD: 1,2 g O)}$ Ritonavir: $100\text{ mg} \times 2 \times 365 = 73\text{ g} = 60,83\text{n DDD (DDD: 1,2g O)}$ Dolutegravir: $2 \times 50\text{ mg} \times 365 = 36,5\text{ g} = 730\text{ DDD (DDD: 50 mg O)}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Darunavir (BID)+ Ritonavir (BID)+ Dolutegravir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil suppressives antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	365	<p>Fosamprenavir 1400mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 700 mg Fosamprenavir)</p> <p>Abacavir/Lamivudin 600 mg/ 300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600mg/300mg Abacavir/Lamivudin)</p> <p>Etravirin: 400 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 200mg Etravirin)</p> <p>Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir)</p> <p>Ritonavir: 200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir)</p> <p>Dolutegravir: 100mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)</p>	<p>Fosamprenavir: $700 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 511 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1,4 g O)}$</p> <p>Abacavir/Lamivudin: $600 \text{ mg}/300 \text{ mg} \times 1 \times 365 = 219 \text{ g}/109,5 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1 DE O)}$</p> <p>Etravirin: $200 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 146 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 0,4 g O)}$</p> <p>Darunavir: $600 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 438 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1,2 g)}$</p> <p>Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ n DDD (DDD: 1,2g O)}$</p> <p>Dolutegravir: $2 \times 50 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g} = 730 \text{ DDD (DDD: 50 mg O)}$</p>

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
Dolutegra vir (BID) +Enfuvirtid +Maraviroc +Tenofoviralafenamid/Emtricitabin + Darunavir (BID)+ Ritonavir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimiertes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	365	Dolutegravir: 100mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegra vir) Enfuvirtid: 180 mg (2 x täglich per subkutaner Injektion à 90 mg) Maraviroc: 300mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 150mg Maraviroc) Tenofoviralafenamid/Emtricitabin: 10mg/200mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 10mg/200mg Tenofoviralafenamid/Emtricitabin) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir) Ritonavir: 200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir)	Dolutegravir: $2 \times 50 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g} = 730 \text{ DDD}$ (DDD: 50 mg O) Enfuvirtid: $90 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 65,7 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 180 mg P) Maraviroc: $150 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 109,5 \text{ g} = 182,5 \text{ DDD}$ (DDD: 0,6 g O) Tenofoviralafenamid/Emtricitabin: $10 \text{ mg}/200 \text{ mg} \times 1 \times 365 = 3,65 \text{ g}/73 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 1 DE O) Darunavir: $600 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 438 \text{ g} = 365 \text{ DDD}$ (DDD: 1,2 g) Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ n DDD}$ (DDD: 1,2g O)

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)
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	365	Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir) Ritonavir: 200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir) Dolutegravir 100mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)	Darunavir: $600 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 438 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1,2 g)}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ n DDD (DDD: 1,2 g O)}$ Dolutegravir: $2 \times 50 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g} = 730 \text{ DDD (DDD: 50 mg O)}$
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	Ibalizumab: 26,1 Sonstige ART: 365	Ibalizumab: Erhaltungsdosis: 800 mg (4 x 200mg i.v. alle 2 Wochen) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir) Ritonavir: 200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir) Etravirin: 400 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 200mg Etravirin)	Ibalizumab: $26,1 \times 800 \text{ mg} = 20,88 \text{ g}$ Darunavir: $600 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 438 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1,2 g)}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g} = 60,83 \text{ n DDD (DDD: 1,2 g O)}$ Etravirin: $200 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 146 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 0,4 g O)}$ Tenofovirafenamid/Emtricitabin: $10 \text{ mg} / 200 \text{ mg} \times 1 \times 365 = 3,65 \text{ g} / 73 \text{ g} = 365 \text{ DDD (DDD: 1 DE O)}$ Dolutegravir: $2 \times 50 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g} = 730 \text{ DDD (DDD: 50 mg O)}$

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)
			Tenofoviralfenamid/Emtricitabin: 10mg/200mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 10mg/200mg Tenofoviralfenamid/Emtricitabin) Dolutegravir 100mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)	
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	Ibalizumab 26,1 Sonstige ART = 365	Ibalizumab: Erhaltungsdosis: 800 mg (4 x 200mg i.v. alle 2 Wochen) Fosamprenavir 1400mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 700 mg Fosamprenavir) Abacavir/Lamivudin 600 mg/300mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600mg/300mg Abacavir/Lamivudin) Etravirin: 400 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 200mg Etravirin)	Ibalizumab: 26,1 x 800 mg = 20,88 g Fosamprenavir: 700 mg x 2 x 365 = 511 g = 365 DDD (DDD: 1,4 g O) Abacavir/Lamivudin: 600 mg/300mg x 1 x 365 = 219 g/109,5 g = 365 DDD (DDD: 1 DE O) Etravirin: 200 mg x 2 x 365 = 146 g = 365 DDD (DDD: 0,4 g O) Dolutegravir: 2 x 50 mg x 365 = 36,5 g = 730 DDD (DDD: 50 mg O) Darunavir: 600 mg x 2 x 365 = 438 g = 365 DDD (DDD: 1,2 g) Ritonavir: 100 mg x 2 x 365 = 73 g = 60,83n DDD (DDD: 1,2g O)

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)
			Dolutegravir: 100mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir) Ritonavir: 200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir)	

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 der jeweiligen Medikamente beruhen auf den Angaben in den Zusammenfassungen zu den Merkmalen der jeweiligen Arzneimittel (³ViiV, 2018;⁴Roche, 2018;⁵Thera, 2020;⁶Janssen, 2020;⁷Janssen, 2020;⁸Gilead, 2020;⁹ViiV, 2020;¹⁰ViiV, 2020;¹¹Mylan, 2020;¹²ViiV, 2021;¹³Janssen, 2020).

Soweit definiert (für Ibalizumab lag zum Zeitpunkt der Dossier Erstellung noch keine offizielle definierte Tagesdosis (DDD) vor), wurden die DDD entsprechend der deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutischen-chemischen (ATC) – Klassifikation mit DDD Angaben, für Deutschland angegeben. Der entsprechende Jahresverbrauch und in der Folge die Therapiekosten wurden unter Berücksichtigung der Vorgehensweise des G-BA, basierend auf den Dosierungen, die aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen wurden, berechnet.

Die spezifischen Berechnungen und Darstellungen sind nötig, da die DDD nur eine mathematische Kennzahl ist, die auf einer mittleren täglichen Erhaltungsdosis für die

Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen basiert (¹⁴Fricke, et al., 2020). Es ist ferner zu beachten, dass die DDD nicht notwendigerweise der tatsächlichen Tagesdosis eines im Einzelfall verschriebenen Arzneimittels entsprechen muss.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Fostemsavir 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. Rukobia liegt als Retardtablette vor und enthält Fostemsavir-Trometamol, entsprechend 600 mg Fostemsavir. Die Dosierung von Fostemsavir ist 600 mg 2x täglich (¹⁵EMA, 2021). Da es sich um eine dauerhafte Therapie handelt, geht man von 365 Behandlungstagen aus. Das entspricht einem Jahresverbrauch von $600\text{mg} \times 2 \times 365 = 438\text{g}$. Eine DDD wurde für Fostemsavir bisher noch nicht festgelegt.

Mögliche Kombinationspartner:

Mögliches Kombinationsregime 1:

Darunavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten vorbehandelte Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (⁶Janssen, 2020), an entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g ($= 600\text{ mg} \times 2 \times 365$), insgesamt damit 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (¹⁶WidO, 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 dieses in Kombination mit einem Booster verabreicht werden muss. Handelt es sich dabei um Ritonavir, wird dieses in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich zusätzlich eingenommen. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Ritonavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (¹¹Mylan, 2020). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g ($= 100\text{ mg} \times 2 \times 365$). Insgesamt werden 730 Tabletten von jeweils 100 mg eingenommen. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD ($= 73\text{ g} / 1,2\text{ g}$) pro Patient.

Dolutegravir

Laut Fachinformation sollten Patienten basierend auf der Resistenzsituation Dolutegravir zweimal täglich oral jeweils 50 mg (¹²ViiV, 2021) einnehmen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 36,5 g ($= 50\text{ mg} \times 2 \times 365$), entsprechend 730 Tabletten je 50 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 730 DDD ($= [2 \times 50\text{ mg} \times 365] / 50\text{ mg}$) pro Patient.

Mögliches Kombinationsregime 2:*Fosamprenavir*

Laut Fachinformation erhalten Patienten eine zweimal tägliche Dosis von je 700 mg (⁹ViiV, 2020), entsprechend an 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 511 g (= 700 mg × 2 × 365), damit 730 Tabletten mit einer Dosis von je 700 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Fosamprenavir 1,4 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 511 g / 1,4 g) pro Patienten. Fosamprenavir sollte in Kombination mit Ritonavir eingenommen werden. Laut Fachinformation in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Ritonavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (¹¹Mylan, 2020). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g (= 100 mg × 2 × 365). Insgesamt werden 730 Tabletten von jeweils 100 mg eingenommen. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD (= 73 g / 1,2 g) pro Patient.

Abacavir/Lamivudin

Abacavir/Lamivudin liegt als feste Kombination in einer Tablette vor (600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin). Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten Abacavir/Lamivudin 1 x täglich, als orale Gabe über 365 Tage (¹⁰ViiV, 2020). Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 219 g Abacavir/ 109,5 g Lamivudin und 365 DDD. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD als 1 DE O definiert (¹⁶WidO, 2020).

Etravirin

Laut Fachinformation erhalten Patienten Etravirin zweimal täglich, oral, in einer Dosis von jeweils 200 mg (¹³Janssen, 2020) an 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146 g (= 200 mg × 2 × 365 oder 2×100 mg × 2 × 365). Das entspricht 730 Tabletten je 200 mg oder 1.460 Tabletten je 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Etravirin 0,4 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 146 g / 0.4 g) pro Patient.

Darunavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten vorbehandelte Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (⁶Janssen, 2020), an entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g (= 600 mg × 2 × 365), insgesamt damit 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 438 g / 1,2 g) pro Patienten. Die Fachinformation von Darunavir führt aus, dass dieses in Kombination mit einem Booster verabreicht werden muss. Handelt es sich dabei um Ritonavir, wird dieses in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich zusätzlich eingenommen

werden. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Dolutegravir

Laut Fachinformation sollten Patienten basierend auf der Resistenzsituation Dolutegravir zweimal täglich oral jeweils 50 mg (¹²ViiV, 2021) einnehmen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 36,5 g (= 50 mg × 2 × 365), entsprechend 730 Tabletten je 50 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 730 DDD (= [2 × 50 mg × 365] / 50 mg) pro Patient.

Mögliche Zweckmäßige Vergleichstherapien:

Mögliches Zweckmäßiges Vergleichstherapie Regime 1:

Dolutegravir

Laut Fachinformation sollten Patienten basierend auf der Resistenzsituation Dolutegravir zweimal täglich oral jeweils 50 mg (¹²ViiV, 2021) einnehmen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 36,5 g (= 50 mg × 2 × 365), entsprechend 730 Tabletten je 50 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 730 DDD (= [2 × 50 mg × 365] / 50 mg) pro Patient.

Enfuvirtid

Entsprechend der Fachinformation wird Enfuvirtid zweimal täglich subkutan in einer Dosierung von je 90 mg injiziert (⁴Roche, 2018) über 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 65,7 g (= 90 mg × 2 × 365), mit insgesamt 730 Einheiten für eine subkutane Injektion. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Enfuvirtid 180 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= [2 × 90 mg × 365] / 180 mg).

Maraviroc

Maraviroc liegt als Einzeltablette in den Wirkstärken 25 mg / 75 mg / 150 mg / 300 mg vor. Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten Maraviroc 2 x täglich, als orale Gabe über 365 Tage (³ViiV, 2018). In Abhängigkeit der Begleitmedikation kann die Tageswirkstoffmenge variieren. In einem Regime, das einen starken CYP3A4-Inhibitor, wie Ritonavir enthält, wie auch das vorliegende ZVT-Kombinationsregime, erhalten Patienten 2 x täglich 150 mg Maraviroc. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 150 mg x 2 x 365 = 109,5 g = 182,5 DDD (0,6 g O) (¹⁶WidO, 2020).

Tenofoviralfenamid/Emtricitabin

Tenofoviralfenamid/Emtricitabin liegt als Einzeltablette mit der Wirkstoffaufteilung 10 mg Tenofoviralfenamid und 200 mg Emtricitabin vor. Entsprechend der Fachinformation erhalten

die Patienten Tenofoviralfenamid/Emtricitabin 1 x täglich als orale Gabe (⁸Gilead, 2020). Daraus ergibt sich ein Gesamt-Jahresverbrauch von 3,65 g Tenofoviralfenamid/73 g Emtricitabin und 365 DDD. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Tenofoviralfenamid/Emtricitabin 1 DE O (¹⁶WidO, 2020).

Darunavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten vorbehandelte Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (⁶Janssen, 2020), an entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g (= 600 mg × 2 × 365), insgesamt damit 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 438 g / 1,2 g) pro Patienten. Die Fachinformation von Darunavir führt aus, dass dieses in Kombination mit einem Booster verabreicht werden muss. Handelt es sich dabei um Ritonavir, wird dieses in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich zusätzlich eingenommen werden. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Ritonavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (¹¹Mylan, 2020). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g (= 100 mg × 2 × 365). Insgesamt werden 730 Tabletten von jeweils 100 mg eingenommen. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD (= 73 g / 1,2 g) pro Patient.

Mögliches Zweckmäßiges Vergleichstherapie Regime 2:

Darunavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten vorbehandelte Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (⁷Janssen, 2020), an entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g (= 600 mg × 2 × 365), insgesamt damit 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 438 g / 1,2 g) pro Patienten. Die Fachinformation von Darunavir führt aus, dass dieses in Kombination mit einem Booster verabreicht werden muss. Handelt es sich dabei um Ritonavir, wird dieses in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich zusätzlich eingenommen werden. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Ritonavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (¹¹Mylan, 2020). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g (= 100 mg × 2 × 365). Insgesamt werden 730

Tabletten von jeweils 100 mg eingenommen. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD (= 73 g / 1,2 g) pro Patient

Dolutegravir

Laut Fachinformation sollten Patienten basierend auf der Resistenzsituation Dolutegravir zweimal täglich oral jeweils 50 mg (¹²ViiV, 2021) einnehmen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 36,5 g (= 50 mg × 2 × 365), entsprechend 730 Tabletten je 50 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 730 DDD (= [2 × 50 mg × 365] / 50 mg) pro Patient.

Mögliches Zweckmäßiges Vergleichstherapie Regime 3:

Ibalizumab

Entsprechend der Fachinformation zu Ibalizumab erhalten Patienten zunächst eine intravenöse Aufsättigungsdosis von 2.000 mg, anschließend Erhaltungsdosen von je 800 mg intravenös alle zwei Wochen (⁵Thera, 2020; ¹⁷G-BA, 2020). Dies entspricht 26,1 Behandlungstagen pro Jahr mit einem Jahresverbrauch von 22,08 g (= 2.000 mg + 25,1 × 800 mg) im ersten Jahr und 20,88 g (= 26,1 × 800 mg) ab dem 2. Behandlungsjahr. Jede Packung von Ibalizumab enthält zwei Durchstechflaschen mit jeweils 200 mg. Dementsprechend werden im ersten Jahr 55,2 Packungen (= 2.000 mg / 400 mg pro Packung + 25,1 × 800 mg / 400 mg pro Packung) und für die Folgejahre 52,2 Packungen (= 26,1 × 800 mg / 400 mg pro Packung) benötigt. Bisher wurde noch keine DDD für Deutschland festgelegt (¹⁶WidO, 2020). Diese Berechnung berücksichtigt nicht, wenn einzelne Patienten unter bestimmten Umständen eine weitere Aufsättigungsdosis benötigen (⁵Thera, 2020). Ibalizumab wird in Kombination mit einem patienten-individuellen antiretroviralen Therapieregime angewendet. Da die optimierte Basistherapie patientenindividuell ist und von der jeweiligen Resistenzsituation abhängig ist, kann keine Standardtherapie definiert werden.

Darunavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten vorbehandelte Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (⁷Janssen, 2020), an entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g (= 600 mg × 2 × 365), insgesamt damit 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 438 g / 1,2 g) pro Patienten. Die Fachinformation von Darunavir führt aus, dass dieses in Kombination mit einem Booster verabreicht werden muss. Handelt es sich dabei um Ritonavir, wird dieses in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich zusätzlich eingenommen werden. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Ritonavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (¹¹Mylan, 2020). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g (= 100 mg × 2 × 365). Insgesamt werden 730 Tabletten von jeweils 100 mg eingenommen. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD (= 73 g / 1,2 g) pro Patient.

Etravirin

Laut Fachinformation erhalten Patienten Etravirin zweimal täglich, oral, in einer Dosis von jeweils 200 mg (¹³Janssen, 2020) an 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146 g (= 200 mg × 2 × 365 oder 2 × 100 mg × 2 × 365). Das entspricht 730 Tabletten je 200 mg oder 1.460 Tabletten je 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Etravirin 0,4 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD (= 146 g / 0,4 g) pro Patient.

Tenofoviralfenamid/Emtricitabin

Tenofoviralfenamid/Emtricitabin liegt als Einzeltablette mit der Wirkstoffaufteilung 10 mg Tenofoviralfenamid und 200 mg Emtricitabin vor. Entsprechend der Fachinformation erhalten die Patienten Tenofoviralfenamid/Emtricitabin 1 x täglich als orale Gabe (FI_Descovy). Daraus ergibt sich ein Gesamt-Jahresverbrauch von 3,65 g Tenofoviralfenamid/73 g Emtricitabin und 365 DDD. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Tenofoviralfenamid/Emtricitabin 1 DE O (¹⁶WidO, 2020).

Dolutegravir

Laut Fachinformation sollten Patienten basierend auf der Resistenzsituation Dolutegravir zweimal täglich oral jeweils 50 mg (¹²ViiV, 2021) einnehmen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 36,5 g (= 50 mg × 2 × 365), entsprechend 730 Tabletten je 50 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 730 DDD (= [2 × 50 mg × 365] / 50 mg) pro Patient.

Mögliches Zweckmäßiges Vergleichstherapie Regime 4:

Ibalizumab

Entsprechend der Fachinformation zu Ibalizumab erhalten Patienten zunächst eine intravenöse Aufsättigungsdosis von 2.000 mg, anschließend Erhaltungsdosen von je 800 mg intravenös alle zwei Wochen (⁵Thera, 2020; ¹⁷G-BA, 2020). Dies entspricht 26,1 Behandlungstagen pro Jahr mit einem Jahresverbrauch von 22,08 g (= 2.000 mg + 25,1 × 800 mg) im ersten Jahr und 20,88 g (= 26,1 × 800 mg) ab dem 2. Behandlungsjahr. Jede Packung von Ibalizumab enthält zwei Durchstechflaschen mit jeweils 200 mg. Dementsprechend werden im ersten Jahr 55,2 Packungen (= 2.000 mg / 400 mg pro Packung + 25,1 × 800 mg / 400 mg pro Packung) und für die Folgejahre 52,2 Packungen (= 26,1 × 800 mg / 400 mg pro Packung) benötigt. Bisher wurde noch keine DDD für Deutschland festgelegt (¹⁶WidO, 2020). Diese Berechnung berücksichtigt

nicht, wenn einzelne Patienten unter bestimmten Umständen eine weitere Aufsättigungsdosis benötigen (⁵Thera, 2020). Ibalizumab wird in Kombination mit einem patienten-individuellen antiretroviralen Therapie-regime angewendet. Da die optimierte Basistherapie patientenindividuell ist und von der jeweiligen Resistenzsituation abhängig ist, kann keine Standardtherapie definiert werden.

Fosamprenavir

Laut Fachinformation erhalten Patienten zweimal täglich eine Dosis von je 700 mg (⁹ViiV, 2020), entsprechend an 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 511 g ($= 700 \text{ mg} \times 2 \times 365$), damit 730 Tabletten mit einer Dosis von je 700 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Fosamprenavir 1,4 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD ($= 511 \text{ g} / 1,4 \text{ g}$) pro Patienten. Fosamprenavir sollte in Kombination mit Ritonavir eingenommen werden. Laut Fachinformation in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Abacavir/Lamivudin:

Abacavir/Lamivudin liegt als feste Kombination in einer Tablette vor (600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin). Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten Abacavir/Lamivudin 1 x täglich, als orale Gabe über 365 Tage (¹⁰ViiV, 2020). Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 219 g Abacavir/109,5 g Lamivudin und 365 DDD. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD als 1 DE O definiert (¹⁶WidO, 2020).

Etravirin

Laut Fachinformation erhalten Patienten Etravirin zweimal täglich, oral, in einer Dosis von jeweils 200 mg (¹³Janssen, 2020) an 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146 g ($= 200 \text{ mg} \times 2 \times 365$ oder $2 \times 100 \text{ mg} \times 2 \times 365$). Das entspricht 730 Tabletten je 200 mg oder 1.460 Tabletten je 100 mg. Entsprechend der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Etravirin 0,4 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD ($= 146 \text{ g} / 0,4 \text{ g}$) pro Patient.

Dolutegravir

Laut Fachinformation sollten Patienten basierend auf der Resistenzsituation Dolutegravir zweimal täglich oral jeweils 50 mg (¹²ViiV, 2021) einnehmen. Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 36,5 g ($= 50 \text{ mg} \times 2 \times 365$), entsprechend 730 Tabletten je 50 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Dolutegravir 50 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 730 DDD ($= [2 \times 50 \text{ mg} \times 365] / 50 \text{ mg}$) pro Patient.

Enfuvirtid

Entsprechend der Fachinformation wird Enfuvirtid zweimal täglich subkutan in einer Dosierung von je 90 mg injiziert (⁴Roche, 2018) über 365 Behandlungstage pro Jahr. Dies entspricht einem durchschnittlichen Jahresverbrauch von 65,7 g ($= 90 \text{ mg} \times 2 \times 365$), mit insgesamt 730 Einheiten für eine subkutane Injektion. Basierend auf der amtlichen deutschen

ATC-Klassifikation ist die DDD für Enfuvirtid 180 mg (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 365 DDD ($= [2 \times 90 \text{ mg} \times 365] / 180 \text{ mg}$).

Darunavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten vorbehandelte Patienten zweimal täglich Gaben von jeweils 600 mg (⁷Janssen, 2020), an entsprechend 365 Behandlungstagen pro Jahr. Es ergibt sich ein Jahresverbrauch von 438 g ($= 600 \text{ mg} \times 2 \times 365$), insgesamt damit 730 Tabletten von jeweils 600 mg. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Darunavir 1,2 g (¹⁶WidO, 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 dieses in Kombination mit einem Booster verabreicht werden muss. Handelt es sich dabei um Ritonavir, wird dieses in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich zusätzlich eingenommen werden. Deshalb wird diese Dosis im Folgenden herangezogen, um den Jahresverbrauch von Ritonavir zu berechnen.

Ritonavir

Entsprechend der Fachinformation erhalten Patienten – abhängig vom Therapieregime – zweimal täglich orale Dosen von jeweils 100 mg (¹¹Mylan, 2020). Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 73 g ($= 100 \text{ mg} \times 2 \times 365$). Insgesamt werden 730 Tabletten von jeweils 100 mg eingenommen. Basierend auf der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation ist die DDD für Ritonavir 1,2 g (¹⁶WidO, 2020). Dies ergibt einen durchschnittlichen Jahresverbrauch von 60,83 DDD ($= 73 \text{ g} / 1,2 \text{ g}$) pro Patient.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fostemsavir (RUKOBIA) 600mg, ViiV), PZN 16596928	11.778,13 €(Fostemsavir 600 mg Retardtabletten, 3x60 Stück)	11.106,98 €[1,77 €; 669,38 €]
Ibalizumab (TROGARZO 200 mg, Theratechnologies Europe Limited), PZN 16398298	2.508,78 €(Ibalizumab 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 x 1.33 ml)	2.367,01 €[1,77 €; 140,00 €]
Darunavir (DARUNASTA® 600 mg, TAD Pharma), PZN 15248728	480,11 €(Darunavir 600 mg Filmtabletten, 60 Stück)	456,08 €[1,77 €; 22,26 €]
Ritonavir (RITONAVIR Accord 100 mg Filmtabletten, Accord Healthcare), PZN 15297690	127,4 €(Ritonavir 100 mg Filmtabletten, 90 Stück)	120,11 €[1,77 €; 5,52 €]
Fosamprenavir (TELZIR 700mg, ViiV), PZN 03130795	709,32 €(Fosamprenavir 700 mg Filmtabletten, 60 Stück)	644,49 €[1,77 €; 63,06 €]
Etravirin (INTELENCE® 200 mg, Janssen-Cilag), PZN 08894758	663,97 €(Etravirin 200 mg Tabletten, 60 Stück)	626,05 €[1,77 €; 36,15 €]
Dolutegravir (TIVICAY 50 mg, ViiV), PZN 07523008	2.134,94 €(Dolutegravir 50 mg Filmtabletten, 90 Stück)	2.133,17 €[1,77 €; 0,00 €]
Enfuvirtid (FUZEON® 90 mg/ml, Roche Pharma), PZN 00373474	2349,76 €(Enfuvirtid 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflaschen, 60 Stück)	2149,63 €[1,77 €; 198,36 €]
Maraviroc (CELSENTRI 150mg, ViiV) PZN 03678553	1.073,06 €(150 mg Filmtabletten 60 Stück)	1.012,49 €[1,77 €; 58,80 €]
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Aristo® 600mg/300mg, Aristo Pharma) PZN 12595783	306,40 €* (Abacavir / Lamivudin 600mg/300mg Filmtablette 30 Stück)	304,63 €[1,77 €; 0,00 €]
Emtricitabin / Tenofovirafenamid (DESCOVY® 200 mg/10mg; Gilead) PZN 11727372	306,40 €* (Emtricitabin/ Tenofovirafenamid 200 mg/ 10mg Filmtabletten 30 Stück)	304,63 €[1,77 €; 0,00 €]
1 Rabatt nach § 130 SGB V, 2 Rabatt nach § 130a SGB V *Festbetrag (Stufe 3) Quelle: Lauer-Fischer Datenbank 15.02.2021 (18CGM Lauer, 2021)		

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

Die Darstellung und 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-Steuer entnommen. Die in Tabelle 3-12 aufgeführten Handelsformen (Wirkstärke und Packungsgröße) und Rabatte wurden ebenfalls der Lauer-Steuer (Stand 15.02.2021) entnommen (18CGM Lauer, 2021). Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der erforderlichen Wirkstärke ausgewählt. Bei Vorliegen eines Festbetrages wurde die Höhe des Festbetrages angesetzt.

Der GKV-Preis wurde wie folgt berechnet:

GKV-Preis = AAP – (Apothekenrabatt + Herstellerrabatt).

Die Kosten pro Packung für Rukobia (600 mg Retardtabletten, 3x60 Stück) für die GKV setzen sich wie folgt zusammen:

- Apothekenabgabepreis: 11.778,13 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 669,38 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 11.106,98 € pro Packung für die GKV.

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
Fostemsavir	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Keine	-	-
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
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	Keine	-	-
Fosamprenavir + Abacavir / Lamivudin + Etravirin + 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	Keine	-	-

	antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)				
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 suppressierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Keine	-	-
Darunavir (BID)+ Ritonavir (BID)+ Dolutegravir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil suppressierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Keine	-	-
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 suppressierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Ibalizumab: Infusionstherapie (Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten) EBM Ziffer: 02101 Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörperpräparaten (Anlage 3 Teil 2 der Hilfstaxe)	1 1	26,1 26,1
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 suppressierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Ibalizumab: Infusionstherapie (Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten) EBM Ziffer: 02101 Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörperpräparaten (Anlage 3 Teil 2 der Hilfstaxe)	1 1	26,1 26,1

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.

Bei der Anwendung von Fostemsavir, Dolutegravir, Darunavir, Ritonavir, Fosamprenavir, Abacavir / Lamivudin, Etravirin, Enfuvirtid, Maraviroc und Tenofoviralfenamid/Emtricitabin sind entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation keine arzneimittel-spezifischen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung zu berücksichtigen. Die Fachinformationen zu Maraviroc und Abacavir geben zusätzliche Untersuchungen vor (³ViiV, 2018; ¹⁰ViiV, 2020). Für Maraviroc muss vor Beginn der Therapie nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes-HIV-1 vorliegt (EBM-Ziffer: 32821). Für Abacavir sollte jeder Patient vor Beginn der Therapie auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 Allel untersucht werden. Die identifizierten, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Maraviroc und Abacavir werden im vorliegenden Dossier jedoch aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt:

Die angezeigten Untersuchungen zu Maraviroc sowie Abacavir gelten nur vor Beginn der Therapie. Da es sich jedoch bei der HIV-Infektion um eine lebenslange Erkrankung handelt und insofern diese Leistungen in den Erhaltungsjahren der Therapie entfallen, sind diese zu vernachlässigen.

Die Ausnahme stellt Ibalizumab dar, erwähnt in Tabelle 3-13 innerhalb eines möglichen Therapieregimes zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Gemäß der Fachinformation muss Ibalizumab als intravenöse Infusion gegeben werden (⁵Thera, 2020). Leistungen werden mittels der EBM-Ziffer 02101 abgebildet (¹⁹KBV, 2021). 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.

Nach den deutsch-österreichischen Leitlinien zur ART bei HIV-Patienten sollte jedoch bei allen vorbehandelten HIV-Patienten ein genotypischer Resistenztest mit der EBM-Ziffer 32828 durchgeführt werden (¹⁹KBV, 2021; ²⁰DAIG, et al., 2019). Da der genotypische Resistenztest vor der Entscheidung über die optimale Therapiestrategie durchgeführt werden soll, wird er hier nicht berücksichtigt.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-

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

Für Fostemsavir sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.

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
Fostemsavir	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	Keine	-
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)			
Darunavir (BID) + Ritonavir (BID) + Dolutegravir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil	Keine	-

	supprimierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben		
Fosamprenavir + Abacavir/ Lamivudin + Etravirin + 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	Keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)			
Dolutegravir (BID) +Enfuvirtid +Maraviroc +Tenofovirlafenamid/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	Keine	-
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	Keine	-
Ibalizumab + Darunavir (BID) + Ritonavir (BID) + Etravirin + Tenofovirlafenamid/Emtricitabin + Dolutegravir (BID)	Stark vorbehandelte Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte	Ibalizumab: Infusionstherapie (Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten) EBM Ziffer: 02101	479,19 €

	Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörperpräparaten (Anlage 3 Teil 2 der Hilfstaxe)	1.853,1 €
Ibalizumab + Fostemsavir + 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	Ibalizumab: Infusionstherapie (Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten) EBM Ziffer: 02101 Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörperpräparaten (Anlage 3 Teil 2 der Hilfstaxe)	479,19 € 1.853,1 €

Die Abrechnung der Infusionstherapie (Intravasale Infusionstherapie mit monoklonalen Antikörperpräparaten) von Ibalizumab kann alle 2 Wochen über die EBM-Ziffer 02101 erfolgen und wird mit 18,36 € vergütet (¹⁹KBV, 2021). Zudem können pro Infusion von Ibalizumab entsprechend der Hilfstaxe (²¹GKV-SV, 2020) für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten in Höhe von maximal 71 € anfallen.

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) (22ViiV, 2021)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Fostemsavir	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.	45.044,97 €	0 €	0 €	45.044,97 €
In Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)					
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	Darunavir: 5.548,97 € Ritonavir: 974,23 € Dolutegravir: 17.302,38 €	0 €	0 €	Gesamt: 23.825,58 €
Fosamprenavir + Abacavir / Lamivudin + Etravirin + 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	Fosamprenavir: 7.841,30 € Abacavir / Lamivudin: 3.706,33 € Etravirin: 7.616,94 € Darunavir: 5.548,97 Ritonavir: 974,23 Dolutegravir: 17.302,38 €	0 €	0 €	Gesamt: 42.990,15 €

	Regime mehr zur Verfügung haben				
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Darstellung einer Auswahl möglicher optimierter antiretroviraler Therapien)					
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	Dolutegravir: 17.302,38 € Enfuvirtid: 26.153,83 € Maraviroc: 12.318,63 € Tenofovirafenamid/Emtricitabin: 3.706,33 € Darunavir: 5.548,97 € Ritonavir: 974,23 €	0 €	0 €	Gesamt: 66.004,37 €
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	Darunavir: 5.548,97 € Ritonavir: 974,23 € Dolutegravir: 17.302,38 €	0 €	0 €	Gesamt: 23.825,58 €
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	Ibalizumab: 123.557,92 € Darunavir: 5.548,97 € Etravirin: 7.616,94 € Ritonavir: 974,23 € Tenofovirafenamid/Emtricitabin: 3.706,33 € Dolutegravir: 17.302,38 €	Ibalizumab: pro Jahr = 479,19 €	Ibalizumab pro Jahr: 1.853,14 €	Gesamt: 158.706,77 € (Arzneimittelkosten) 161.039,10 € (Arzneimittelkosten plus zus./sonst. Kosten)
Ibalizumab + Fosamprenavir +	Stark vorbehandelte	Ibalizumab: 123.557,92 €	Ibalizumab:	Ibalizumab pro Jahr:	Gesamt:

Abacavir/ Lamivudin + Etravirin + Dolutegravir (BID) + Darunavir (BID) + Ritonavir (BID)	Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, die aufgrund von Resistenzen limitierte Therapieoptionen aufweisen und kein stabil supprimierendes antiretrovirales Regime mehr zur Verfügung haben	Fosamprenavir: 7.841,30 € Abacavir/ Lamivudin: 3.706,33 € Etravirin: 7.616,94 € Darunavir: 5.548,97 € Ritonavir: 974,23 € Dolutegravir: 17.302,38 €	pro Jahr = 479,19 €	1.853,14€	166.548,07 € (Arzneimittelkosten) 168.880,40 € (Arzneimittelkosten plus zus./sonst. Kosten)

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.

Fostemsavir 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 den unter Abschnitt 3.2.3. vorgestellten epidemiologischen Daten zu Inzidenz und Prävalenz wurden in Abschnitt 3.2.4. die GKV Teil-Ziel-Populationen für das Jahr 2021 definiert.

Eine Reihe von Faktoren können die Verordnung von Fostemsavir beeinflussen, diese werden im Weiteren vorgestellt und beschrieben.

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.

Fostemsavir 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.

Gerade bei dieser Patientenpopulation sind die individuelle Resistenzsituation, die Therapieerfahrung, das Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil begleitender ART für eine Therapieentscheidung zu berücksichtigen.

Basierend auf der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Fostemsavir ist eine Behandlung mit Fostemsavir bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der anderen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Inhaltsstoffe und bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Wirkstoffe Carbamazepin, Phenytoin, Mitotan, Enzalutamid, Rifampicin und Johanniskraut kontraindiziert (¹⁵EMA, 2021). Es liegen derzeit keine Daten über den Anteil der Patienten in der Indikation vor, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fostemsavir oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten weiteren Bestandteile leiden oder die gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren anwenden.

Aus diesem Grund ist es nicht möglich, diese Kontraindikationen bei der Berechnung des Versorgungsanteils zu berücksichtigen.

Eine validierte und fundierte Schätzung der Versorgungsanteile bzw. deren mögliche Veränderung ist mangels Daten nicht möglich.

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 Fostemsavir wurden der aktuellen Fachinformation von Fostemsavir (Rukobia) mit Stand Februar 2021 entnommen (¹⁵EMA, 2021). Informationen zum Behandlungsmodus der Begleitmedikation und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen. (³ViiV, 2018;⁴Roche, 2018;⁵Thera, 2020;⁶Janssen, 2020;⁷Janssen, 2020;⁸Gilead, 2020;⁹ViiV, 2020;¹⁰ViiV, 2020;¹¹Mylan, 2020;¹²ViiV, 2021;¹³Janssen, 2020) Die Angaben zur DDD wurden der vom DIMDI herausgegebenen aktuellen Version des amtlichen ATC-Index für Deutschland entnommen (¹⁶WidO, 2020).

Abschnitt 3.3.3: Die Preisinformationen wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit Stand 15.02.2021 entnommen (Lauer-Fischer 2021). Die Berechnung der Rabatte für die gesetzliche Krankenversicherung erfolgte auf Grundlage von §§ 130 und 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Um eventuell erforderliche Zusatzleistungen zu ermitteln, wurden die Angaben in der jeweiligen Fachinformation aller gelisteten Wirkstoffe überprüft. Für die Kosteninformationen wurden der einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) (¹⁹KBV, 2021) und die Hilfstaxe herangezogen (²¹GKV-SV, 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 3.3.7 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. EACS, European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2020 25.02.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6322/2020-02-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Lamivudin_D-465_TrG.pdf.

3. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation CELSENTRI 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten 2018 05.03.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596>.

4. Roche. Fachinformation Fuzeon® 2018 09.03.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617>.
5. Thera, Theratechnologies Europe Limited. Fachinformation Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 02.09.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023117>.
6. Janssen, Janssen-Cilag SpA. Fachinformation PREZISTA® 400 mg/800 mg Filmtabletten 2020 26.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011600>.
7. Janssen, Janssen-Cilag SpA. Fachinformation PREZISTA® 75 mg/150 mg/600 mg Filmtabletten 2020 26.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011936>.
8. Gilead, Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Descovy® Filmtabletten 2020 26.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021052>.
9. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten 2020 26.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008518>.
10. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Kivexa Filmtabletten 2020 28.10.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008738>.
11. Mylan, Mylan S.A.S. Fachinformation Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten 2020 26.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022799>.
12. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten 2021 26.02.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
13. Janssen, Janssen-Cilag SpA. Fachinformation INTELENCE® 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten 2020 26.01.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014536>.
14. Fricke U; Günther J. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt: Wiss. Inst. der AOK; 2020.
15. EMA, European Medicines Agency. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021 16.03.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf.

16. WidO, Wissenschaftliches Institut der AOK. Die aktuelle amtliche ATC-Klassifikation mit Tagesdosen 2020 29.10.2020. Available from: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produnkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_amtl_atc-index_2020_1219.zip.

17. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibalizumab (Multiresistente HIV-Infektion) 2020 30.10.2020. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/589/>.

18. CGM Lauer. Auszug aus Lauer Taxe 2021 23.02.2021. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

19. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Infusionstherapie 2021 25.02.2021. Available from: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/02101_2900021000758766428608.html.

20. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (AWMF-Register-Nr.: 055-001, S2k) 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-001.html>.

21. GKV-SV, GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen 2020 24.02.2021. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.

22. ViiV, ViiV Healthcare. Berechnung Jahrestherapiekosten Fostemsavir. 2021 22.03.2021.

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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung werden im Folgenden wörtlich aus der deutschen Fachinformation, Abschnitt 4.2 bis 4.9, (EMA, 2021) von Rukobia 600 mg Retardtabletten übernommen.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Fostemsavir zweimal täglich.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient die Einnahme einer Fostemsavir-Dosis versäumt, sollte er diese nachholen, sobald er sich daran erinnert, sofern nicht bereits die nächste Dosis fällig ist. In diesem Fall sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren. Der Patient sollte nicht die doppelte Dosis einnehmen, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder unter Hämodialyse ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fostemsavir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Bisher vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Fostemsavir kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Retardtablette sollte im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Fostemsavir. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des klinischen Gesundheitszustands des Patienten. Da Fostemsavir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) folgender Wirkstoffe: Carbamazepin, Phenytoin, Mitotan, Enzalutamid, Rifampicin und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Inflammatorisches Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Therapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalovirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (früher: *P. carinii*). Jedes Entzündungssymptom ist umgehend zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow, Autoimmunhepatitis, Polymyositis und Guillain-Barré-Syndrom) vor, die im Rahmen einer Immun-Rekonstitution auftraten, allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel. Diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten und manchmal ein sehr untypisches Erscheinungsbild aufweisen.

QTc-Verlängerung

Eine suprathérapeutische Dosis (bei einer C_{max} von etwa der 4,2-fachen therapeutischen Dosis) von Fostemsavir hat eine signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm gezeigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Fostemsavir sollte bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de pointes (z. B. Amiodaron, Disopyramid, Ibutilid, Procainamid, Chinidin oder Sotalol) oder bei Patienten mit einer relevanten vorbestehenden Herzerkrankung gegeben wird. Ältere Patienten sind möglicherweise anfälliger für eine arzneimittelbedingte Verlängerung des QT-Intervalls.

Patienten mit einer Hepatitis B- oder C-Virus-Koinfektion

Bei Patienten mit Hepatitis B- und/oder Hepatitis C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Bei gleichzeitiger antiviraler Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die betreffenden Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Fostemsavir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Beobachtung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Eingeschränkte antivirale Aktivität

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass die antivirale Aktivität von Temsavir auf Stämme der HIV-1-Gruppe M begrenzt ist. Rukobia sollte nicht zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, die durch andere Stämme als solche der HIV-1-Gruppe M verursacht wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Innerhalb der HIV-1-Gruppe M zeigt Temsavir eine erheblich beeinträchtigte antivirale Aktivität gegen das CRF01_AE-Virus. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass dieser Subtyp eine natürlich vorkommende Resistenz gegenüber Temsavir besitzt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es wird empfohlen, Rukobia nicht zur Behandlung von Infektionen anzuwenden, die durch Stämme der HIV-1-Gruppe M mit dem Subtyp CRF01_AE verursacht wurden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir mit Elbasvir/Grazoprevir wird nicht empfohlen, da erhöhte Grazoprevir-Plasmakonzentrationen das Risiko für steigende ALT-Werte erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Dosismodifikationen und/oder eine sorgfältige, schrittweise Anpassung der Dosis werden bei gleichzeitiger Anwendung von Fostemsavir mit bestimmten Statinen empfohlen, die Substrate von OATP1B1/3 oder BCRP (Rosuvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin, Simvastatin und Fluvastatin) sind (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Fostemsavir und oralen Kontrazeptiva erhöhte Temsavir die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol. Die Dosen von Estrogen-basierten Therapien, einschließlich oraler Kontrazeptiva, sollten bei Patientinnen, die Fostemsavir erhalten, nicht mehr als 30 µg Ethinylestradiol pro Tag betragen (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus ist insbesondere bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse Vorsicht geboten.

Wenn Fostemsavir gleichzeitig mit Tenofoviralafenamid (TAF) angewendet wird, wird durch Tamsavir über die Hemmung des OATP1B1/3 und/oder BCRPs ein Anstieg der TAF-Plasmakonzentrationen erwartet. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fostemsavir ist die empfohlene Dosis von TAF 10 mg (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tamsavir

Tamsavir ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), nicht jedoch der Transporter für organische Anionen OATP1B1 oder OATP1B3. Seine Biotransformation zu den beiden zirkulierenden Metaboliten BMS-646915 und BMS-930644 wird von nicht-identifizierten Esterasen (36,1%) bzw. von Cytochrom-P₄₅₀ (CYP) 3A4 (21,2%) vermittelt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fostemsavir mit dem starken CYP3A-Induktor Rifampicin wurde eine signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tamsavir beobachtet. Signifikante Verringerungen der Plasmakonzentrationen von Tamsavir können möglicherweise auch auftreten, wenn Fostemsavir gleichzeitig mit anderen starken CYP3A-Induktoren angewendet wird, wodurch es zu einem Verlust des virologischen Ansprechens kommen kann (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Basierend auf Ergebnisse klinischer Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Cobicistat und Ritonavir kann Fostemsavir gleichzeitig mit starken CYP3A4-, BCRP- und/oder P-gp-Inhibitoren (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol) ohne Dosisanpassung angewendet werden.

Wirkung von Temsavir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vitro hemmte Temsavir OATP1B1 und OATP1B3 ($IC_{50} = 32$ bzw. $16 \mu M$). Außerdem hemmten Temsavir und seine beiden Metabolite (BMS-646915 und BMS-930644) BCRP ($IC_{50} = 12, 35$ bzw. $3,5$ bis $6,3 \mu M$). Auf der Grundlage dieser Daten ist zu erwarten, dass Temsavir die Pharmakokinetik von Wirkstoffen beeinflusst, die Substrate von OATP1B1/3 oder BCRP sind (z. B. Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Pitavastatin und Fluvastatin). Daher werden für bestimmte Statine Dosismodifikationen und/oder eine sorgfältige, schrittweise Anpassung der Dosis empfohlen.

Tabelle der Wechselwirkungen

In Tabelle 1 sind ausgewählte Arzneimittelwechselwirkungen aufgeführt. Die Empfehlungen beruhen entweder auf Arzneimittelwechselwirkungsstudien oder auf prognostizierten Wechselwirkungen aufgrund des erwarteten Ausmaßes der Wechselwirkung und des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen oder aufgrund von Wirksamkeitsverlust. (Abkürzungen: \uparrow Anstieg; \downarrow = Abnahme; \leftrightarrow = keine signifikante Veränderung; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; C_{max} = maximal beobachtete Konzentration; C_{τ} = Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls; * = Verwendung von studienübergreifenden Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten).

Tabelle 1: Wechselwirkungen

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Antivirale Wirkstoffe gegen HIV-1		
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Efavirenz (EFV)	Temsavir \downarrow (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹	Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Es wird erwartet, dass Efavirenz die Plasmakonzentrationen von Temsavir verringert. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Etravirin (ETR) ohne geboosterte Protease-Inhibitoren	Temsavir \downarrow AUC \downarrow 50 % C_{max} \downarrow 48 % C_{τ} \downarrow 52 % (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹	Etravirin verringerte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Bei keinem der Arzneimittel ist eine Dosisanpassung notwendig.

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
	ETR ↔	
Nevirapin (NVP)	Temsavir ↓ (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹	Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Es wird erwartet, dass Nevirapin die Plasmakonzentrationen von Temsavir verringert. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofoviridisoproxil (TDF)	Temsavir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 13 % Tenofovir ↑ AUC ↑ 19 % C _{max} ↑ 18 % C _τ ↑ 28 %	Eine Anpassung der Dosis ist bei keinem der Arzneimittel erforderlich.
Tenofoviralafenamid (TAF)	TAF ↑ (Inhibition von OATP1B1/3 und/oder BCRP)	Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Es wird erwartet, dass Temsavir die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralafenamid erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fostemsavir beträgt die empfohlene TAF-Dosis 10 mg.

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir (ATV)/Ritonavir (RTV)	Temsavir ↑ AUC ↑ 54 % C _{max} ↑ 68 % C _τ ↑ 57 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme und P-gp) ¹ ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist bei keinem der Arzneimittel erforderlich.
Darunavir (DRV)/Cobicistat	Temsavir ↑ AUC ↑ 97 % C _{max} ↑ 79 % C _τ ↑ 124 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme, P-gp und/oder BCRP) ¹	Darunavir/Cobicistat erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir (DRV)/Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 63 % C _{max} ↑ 52 % C _τ ↑ 88 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme und P-gp) ¹ DRV ↔ AUC ↓ 6 % C _{max} ↓ 2 % C _τ ↓ 5 % RTV ↔ AUC ↑ 15 % C _{max} ↔ C _τ ↑ 19 %	Darunavir/Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung ist für keines der Arzneimittel notwendig.

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Darunavir (DRV)/Ritonavir + Etravirin	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 34 % C_{max} ↑ 53 % C_τ ↑ 33 %</p> <p>Darunavir ↓ AUC ↓ 6 % C_{max} ↓ 5 % C_τ ↓ 12 %</p> <p>Ritonavir ↑ AUC ↑ 9 % C_{max} ↑ 14 % C_τ ↑ 7 %</p> <p>Etravirin ↔</p> <p>AUC ↑ 28 % C_{max} ↑ 18 % C_τ ↑ 28 %</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir zusammen mit Etravirin erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung ist für keines der Arzneimittel notwendig.
<i>Pharmakokinetische Wirkverstärker</i>		
Cobicistat (COBI)	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 93 % C_{max} ↑ 71 % C_τ ↑ 136 %</p> <p>(Inhibition der CYP3A-Enzyme, P-Gl und/oder BCRP)¹</p>	Cobicistat erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ritonavir	<p>Temsavir ↑ AUC ↑ 45 % C_{max} ↑ 53 % C_τ ↑ 44 %</p> <p>(Inhibition der CYP3A-Enzyme und P-Gipp)¹</p>	Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Dosisanpassung ist für keines der Arzneimittel notwendig.

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
	RTV ↔	
<i>Andere</i>		
Maraviroc (MVC)	Temsavir ↔ $C_{\max} \uparrow 13 \%$ $AUC \uparrow 10 \%$ $C_{\tau} \downarrow 10 \%$ MVC ↔ $AUC \uparrow 25 \%$ $C_{\max} \uparrow 1 \%$ $C_{\tau} \uparrow 37 \%$	Eine Dosisanpassung ist für keines der Arzneimittel notwendig.
Raltegravir (RAL)	Temsavir ↔* RAL ↔*	Eine Dosisanpassung ist für keines der Arzneimittel notwendig.
Andere Arzneimittel		
Buprenorphin/Naloxon	Buprenorphin ↔ $AUC \uparrow 30 \%$ $C_{\max} \uparrow 24 \%$ Norbuprenorphin ↔ $AUC \uparrow 39 \%$ $C_{\max} \uparrow 24 \%$	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Methadon	Methadon ↔ R-Methadon AUC ↑ 13 % C _{max} ↑ 15 % S-Methadon AUC ↑ 15 % C _{max} ↑ 15 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
H ₂ -Rezeptorantagonisten: Famotidin	Temsavir ↔ AUC ↑ 4 % C _{max} ↑ 1 % C _τ ↓ 10 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln zur Erhöhung des Magensaft-pHs ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Orale Kontrazeptiva: Ethinylestradiol (EE) Norethindronacetat (NE)	EE ↑ AUC ↑ 39 % C _{max} ↑ 40 % (Inhibition der CYP-Enzyme und/oder BCRP) ¹ NE ↔ AUC ↑ 8 % C _{max} ↑ 8 %	Die EE-Dosis sollte 30 µg täglich nicht überschreiten. Vorsicht ist geboten, insbesondere bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4). Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Rifabutin	Temsavir ↓ AUC ↓ 30 %	Rifabutin verringerte die Plasmakonzentrationen von

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
	C_{\max} ↓ 27 % C_{τ} ↓ 41 % (Induktion der CYP3A-Enzyme) ¹	Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Rifabutin + Ritonavir	Temsavir ↑ AUC ↑ 66 % C_{\max} ↑ 50 % C_{τ} ↑ 158 %	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin zusammen mit Ritonavir erhöhte die Plasmakonzentrationen von Temsavir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Rifampicin	Temsavir ↓ AUC ↓ 82 % C_{\max} ↓ 76 % (Induktion der CYP3A-Enzyme)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin kann zum Verlust des virologischen Ansprechens auf Fostemsavir führen, da es durch die starke CYP3A4-Induktion zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Temsavir kommen kann. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir und Rifampicin kontraindiziert.</p> <p>Obwohl dies nicht untersucht wurde, ist auch die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir mit anderen starken CYP3A4-Induktoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Temsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
<p>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren:</p> <p>Rosuvastatin</p> <p>Atorvastatin Pitavastatin Fluvastatin Simvastatin</p> <p>Pravastatin</p>	<p>Rosuvastatin ↑ AUC ↑ 69 % C_{max} ↑ 78 % (Inhibition von OATP1B1/3 und/oder BCRP)</p> <p>Pravastatin ↑</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir erhöht die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin, da durch Temsavir OATP1B1/3 und/oder BCRP inhibiert werden. Daher sollte unter sorgfältiger Überwachung die niedrigstmögliche Initialdosis von Rosuvastatin verwendet werden.</p> <p>Obwohl dies nicht untersucht wurde, sollte auch bei anderen Statinen, die Substrate von OATP1B1/3 und/oder BCRP sind, die niedrigstmögliche Initialdosis angewendet werden sowie eine sorgfältige Überwachung auf HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor assoziierte Nebenwirkungen hin erfolgen.</p> <p>Obwohl dies nicht untersucht wurde werden klinisch relevante Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Pravastatin nicht erwartet, da es kein Substrat von BCRP ist. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>
<p>Direkt wirkende antivirale Arzneimittel gegen das Hepatitis C-Virus (HCV-DAAs):Elbasvir/Grazoprevir</p>	<p>Grazoprevir ↑ (Inhibition von OATP1B1/3)</p>	<p>Diese Wechselwirkung wurde nicht untersucht.</p> <p>Temsavir erhöht möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Grazoprevir in einem klinisch relevanten Ausmaß, da</p>

Komedikation nach Anwendungsgebiet	Auswirkung auf die Konzentration von Tamsavir oder des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels	Empfehlung zur Komedikation
Sofosbuvir Ledipasvir Velpatasvir Voxilaprevir Ombitasvir Paritaprevir Dasabuvir Glecaprevir Pibrentasvir Daclatasvir	HCV-DAA ↑	<p>OATP1B1/3 durch Tamsavir inhibiert wird. Die gleichzeitige Anwendung von Fostemsavir mit Elbasvir/Grazoprevir wird nicht empfohlen, da das Risiko für erhöhte ALT-Werte durch erhöhte Grazoprevir-Plasmakonzentrationen zunehmen kann.</p> <p>Obwohl dies nicht untersucht wurde, wird angenommen, dass Tamsavir die Plasmakonzentrationen anderer HCV-DAA's erhöht. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>

¹Mögliche(r) Mechanismus(men) der Arzneimittelwechselwirkungen

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

Es sind keine Informationen über das Potential für eine pharmakodynamische Interaktion zwischen Fostemsavir und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, vorhanden. Auf Basis einer Studie an gesunden Probanden, in welcher eine suprathérapeutische Dosis von Fostemsavir das QTc-Intervall verlängerte, sollte Fostemsavir jedoch mit Vorsicht angewendet werden, wenn gleichzeitig ein Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Fostemsavir bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit Temsavir-Expositionen, die im Bereich therapeutischer Expositionen lagen, zeigten keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bei trächtigen Ratten überwindet Fostemsavir und/oder seine Metaboliten die Plazentaschranke und wird/werden im ganzen fötalen Gewebe verteilt.

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Rukobia während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Säuglinge unter keinen Umständen stillen, um die Übertragung von HIV zu vermeiden.

Es ist nicht bekannt, ob Fostemsavir/Temsavir in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden toxikokinetischen Daten von säugenden Ratten zeigten, dass Fostemsavir/Temsavir in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Fostemsavir auf die männliche oder weibliche Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien lassen bei klinisch relevanten Dosen keine Auswirkungen von Fostemsavir auf die männliche oder weibliche Fertilität erkennen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Fostemsavir hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Fostemsavir über Kopfschmerzen, Schwindel und Somnolenz berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Fostemsavir sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung war das Immunrestitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die am häufigsten beobachteten therapiebedingten Nebenwirkungen waren Durchfall (24 %), Kopfschmerzen (17 %), Übelkeit (15 %), Ausschlag (12 %), Abdominalschmerz (12 %) und Erbrechen (11 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind in Tabelle 2 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit¹	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom ² (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl, Somnolenz, Dysgeusie
Herzerkrankungen	Häufig	QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit, Abdominalschmerz ³ , Erbrechen
	Häufig	Dyspepsie, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anstieg der Transaminasen ⁴
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag ⁵
	Häufig	Pruritus ⁶
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue
Laborwerte	Häufig	Anstieg des Kreatinin-Wertes im Blut, Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut

¹Berechnet basierend auf Daten zur Arzneimittelsicherheit von 570 Patienten (n = 370 aus der Phase-III-Studie [BRIGHTE] zu Woche 144 und n = 200 aus der Phase-IIb-Studie mit einer durchschnittlichen Dauer von 174 Wochen).

²Umfasst entzündliche Reaktion des zentralen Nervensystems bei Immunrekonstitution und inflammatorisches Immunrekonstitutions-Syndrom.

³Umfasst Abdominalbeschwerden, Abdominalschmerzen und Oberbauchschmerzen.

⁴Umfasst erhöhte ALT-, AST-Werte im Blut sowie Erhöhungen der Leberenzyme und Transaminasen.

⁵Umfasst Ausschlag, erythematösen Hautausschlag, generalisierten Ausschlag, makulösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz und bläschenförmigen Ausschlag.

⁶Umfasst Pruritus und generalisierten Pruritus.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

Nach Behandlung mit Fostemsavir wurden erhöhte Werte der Kreatin-Phosphokinase (CPK) beobachtet, die meist leicht oder moderat ausgeprägt waren. Diese Änderungen wurden selten mit Beschwerden des Muskel- und Skelettsystems assoziiert und werden als klinisch nicht relevant erachtet.

Klinisch relevante Anstiege der Kreatininwerte traten hauptsächlich bei Patienten mit identifizierbaren Risikofaktoren für eingeschränkte Nierenfunktion auf, darunter auch vorbestehende Nierenerkrankungen in der Anamnese und/oder Begleitmedikationen, die bekanntermaßen Anstiege der Kreatininwerte verursachen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Fostemsavir und einer Erhöhung des Kreatininwerts im Serum wurde nicht nachgewiesen.

Asymptomatische Anstiege der Serum-Kreatininwerte, der Kreatin-Phosphokinase und der Leberenzyme waren überwiegend Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung.

Nach Behandlung mit Fostemsavir wurden Anstiege des direkten (konjugierten) Bilirubins beobachtet. Fälle von klinischer Relevanz waren selten und nur schwer von Ereignissen interkurrierender schwerwiegender Komorbiditäten abzugrenzen, die nicht mit der Dosierung der Studienmedikation in Zusammenhang standen (z. B. Sepsis, Cholangiokarzinom oder andere Komplikationen einer viralen Hepatitis-Koinfektion). In den restlichen Fällen waren erhöhte Werte des direkten Bilirubins (ohne klinischen Ikterus) in der Regel vorübergehend, traten ohne Erhöhung der Lebertransaminasen auf und klangen bei Weiterführung der Therapie mit Fostemsavir ab.

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

Trifft nicht zu.

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.

Rukobia sollte gemäß der Angaben in Annex II der Produktinformation des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und des Abschnitts 4.2 der Fachinformation von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzen (¹EMA, 2021).

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

Trifft nicht zu.

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.

Trifft nicht zu.

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

Trifft nicht zu.

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.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt „V.3 Summary of risk minimisation measures“ des EU-Risk-Management-Plans (EMA, 2021)) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte der Produktinformationstexte, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren. Darüber hinaus unterliegt Rukobia der Verschreibungspflicht und soll von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzen. In Tabelle 3-17 werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie die Maßnahmen zur Risikominimierung umgesetzt sind. Bei dieser Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „V.3 Summary of risk minimisation measures“ des EU-Risk-Management-Plans (EMA, 2021).

Tabelle 3-17: V.3 Summary of risk minimisation measures

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Ventrikuläre Tachyarrhythmien QTc-Verlängerung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.4 4. 5 und 4.8. • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 and 4. <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieses Arzneimittel darf nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden. • Soll von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzen. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.6. • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2. <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieses Arzneimittel darf nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden. • Soll von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzen. <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>
Langzeitdaten zur Sicherheit	Keine.

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

Trifft nicht zu.

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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Trifft nicht zu.

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 basieren auf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Rukobia, den Angaben in Annex II der Produktinformation des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) (¹EMA, 2021) und dem EU-Risk-Management-Plan zu Fostemsavir (²EMA, 2021)

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. EMA, European Medicines Agency. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021 16.03.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf.

2. EMA, European Medicines Agency. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Fostemsavir (RAP). 2021 23.02.2021.

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 3-18 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 3-18 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 3-18: 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	Bewertung von Entzündungssymptomen	„Jedes Entzündungssymptom ist umgehend zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.“ (Abschnitt 4.4)	Ja
2	Klinische Chemie Leberwerte	„Bei Patienten mit Hepatitis B- und/oder Hepatitis C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen.“ (Abschnitt 4.4)	Ja
3	Patientenaufklärung	<p>„Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Fostemsavir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können.“ (Abschnitt 4.4)</p> <p>„Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.“ (Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der für die Erstellung des Dossiers zur Nutzenbewertung herangezogenen Fachinformation für Rukobia, Stand Februar 2021 (EMA, 2021).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

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

Es wurde die aktuelle EBM-Version mit Wirkung vom 01. Januar 2021 verwendet (²KBV, 2021).

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. EMA, European Medicines Agency. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021 16.03.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf.

2. KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand:
01. Quartal 2021 2021 22.03.2021. Available from:
https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf.