



IQWiG-Berichte – Nr. 1147

Fostemsavir (HIV-Infektion) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-33
Version: 1.0
Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fostemsavir (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-33

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph Stephan, Universitätsklinikum Frankfurt, Infektiologie

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marina Woeste
- Ulrich Grouven
- Tatjana Hermanns
- Annette Pusch-Klein
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdig
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Fostemsavir, HIV-1, Nutzenbewertung, NCT02362503

Keywords

Fostemsavir, HIV-1, Benefit Assessment, NCT02362503

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Direkter Vergleich	9
2.3.2 Indirekter Vergleich	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	16
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	22
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6 Versorgungsanteile	24
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	25
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	25

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	28
Anhang A	Suchstrategien.....	32
Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie	33
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fostemsavir	3
Tabelle 3: Fostemsavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fostemsavir	8
Tabelle 5: Fostemsavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 6: Fostemsavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	26
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie BRIGHTE.....	33
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossenen Studie BRIGHTE	35

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	antiretrovirale Therapie
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
COHERE	Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus 1
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison (matching-adjustierter indirekter Vergleich)
NRTI	nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OBT	Optimized Background Therapy (optimierte Hintergrundtherapie)
PI	Protease-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
TCVF	Triple-class virological Failure (virologisches Drei-Klassen-Versagen)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fostemsavir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.03.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fostemsavir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem multiresistenten humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fostemsavir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU schließt allerdings zum direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seine Bewertung die Studie BRIGHTE ein. In Modul 4 A

gibt er an, ergänzend separate matching-adjustierte indirekte Vergleiche (MAIC) durchzuführen, um die Ergebnisse der offenen Phase der Studie BRIGHTE zu unterstützen.

Sowohl die vom pU vorgelegte Studie BRIGHTE als auch die MAIC-Analysen sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studienpool des pU

Direkter Vergleich

Studie BRIGHTE

Bei der Studie BRIGHTE handelt es sich um eine noch laufende, partiell verblindete, multizentrische Phase-3-Studie mit 2 Kohorten (1 randomisierte Kohorte und 1 nicht randomisierte Kohorte). In die Studie wurden mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen. Die multiresistente HIV-1-Infektion wurde definiert als HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 400 Kopien/ml sowie nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und / oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in ≥ 3 Wirkstoffklassen.

Patientinnen und Patienten, für die keine vollkommen aktiven antiretroviralen Wirkstoffe verfügbar sind, die zu einer Behandlung kombiniert werden können, wurden in die nicht randomisierte Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten erhielten ab Tag 1 Fostemsavir unverblindet in einer Dosierung von 600 mg 2-mal täglich zusätzlich zu einer optimierten Hintergrundtherapie (OBT).

In die randomisierte Kohorte wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die 1 bis 2 vollkommen aktive antiretrovirale Wirkstoffe aus ≤ 2 Wirkstoffklassen verfügbar sind, die zu einer Behandlung kombiniert werden können. Die insgesamt 272 Patientinnen und Patienten wurden einer doppelt verblindeten Behandlung mit Fostemsavir oder Placebo im Verhältnis 3:1 randomisiert zugewiesen. Von Tag 1 bis Tag 8 erhielten die Patientinnen und Patienten entweder Fostemsavir 600 mg (Interventionsgruppe: n = 203) oder Placebo (Vergleichsgruppe: n = 69) 2-mal täglich. Zudem führten die Patientinnen und Patienten ihre gegenwärtig versagende antiretrovirale Therapie (ART) fort. Beginnend mit Tag 9 gingen alle 272 Patientinnen und Patienten in eine unverblindete Behandlungsphase mit Fostemsavir (600 mg 2-mal täglich) über, in der sie begleitend eine OBT erhielten.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung von Fostemsavir entspricht der Fachinformation. Die OBT wurde nach Wahl der Prüferärztin / des Prüferarztes zusammengestellt.

Die Behandlungsdauer in der Studie BRIGHTE beträgt 96 Wochen. Eine Behandlung über 96 Wochen hinaus war möglich, wenn weiterhin ein klinischer Nutzen für die Patientin / den Patienten bestand.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Veränderung der mittleren \log_{10} HIV-1-RNA-Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 in der randomisierten Kohorte.

Kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Insgesamt erfolgte die Behandlung im Vergleichsarm in den ersten 8 Tagen in der randomisierten Kohorte der Studie BRIGHTE nicht im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1, deren derzeitige ART versagt, liegt eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vor. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie für weitere 8 Tage entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unabhängig davon, ist der randomisierte Vergleich mit einer Dauer von nur 8 Tagen zu kurz, um langfristige Effekte von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den chronischen Verlauf der multiresistenten HIV-1-Infektion zu beurteilen.

Unsicherheit in der Studie BRIGHTE hinsichtlich der Patientenpopulation

In die Studie BRIGHTE wurden Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und / oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in ≥ 3 Wirkstoffklassen eingeschlossen. In der Studienpublikation wird beschrieben, dass für die Patientinnen und Patienten keine funktionsfähige antiretrovirale Kombinationstherapie zur Verfügung stand, da mindestens 4 von 6 antiretroviralen Wirkstoffklassen (nukleosidische / nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI], nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NNRTI], Integrase-Inhibitoren [INI], Protease-Inhibitoren [PI], CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5[CCR5]-Antagonisten, Entry-Inhibitoren) ausgeschöpft waren. Teilweise aktive Wirkstoffe wurden bei der Einstufung, ob eine Wirkstoffklasse ausgeschöpft war, allerdings nicht berücksichtigt. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) weist im European Public Assessment Report (EPAR) darauf hin, dass nicht spezifiziert war, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten in der Studie BRIGHTE verfügbar waren und zur Konstruktion der OBT eingesetzt werden konnten. Zusammenfassend ist unklar, ob alle in die Studie BRIGHTE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vorliegende Indikation abbilden, indem sie eine multiresistente HIV-Infektion aufweisen und für die kein supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Indirekter Vergleich

Der pU gibt in Modul 4 A an, ergänzend separate MAIC-Analysen der Langzeitergebnisse über 96 Wochen durchzuführen, um die Ergebnisse der offenen Phase der Studie BRIGHTE zu unterstützen. In die MAIC-Analysen gehen aufseiten der Intervention Daten aus der Studie BRIGHTE (Fostemsavir plus OBT) ein. Aufseiten der Vergleichstherapie zieht der pU den Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 (gepoolte Daten zu Placebo plus OBT) bzw. die 1-armige Studie TMB-301 (Ibalizumab plus OBT) sowie die 1-armige Studie VIKING-3 (OBT inklusive Dolutegravir) heran.

Die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Darüber hinaus sind die vorgelegten MAIC auch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und

VIKING-3 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abbilden. Unabhängig davon, bereitet der pU die Methodik der durchgeführten MAIC-Analysen in Modul 4 A unzureichend auf.

Vom pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegte Studien

BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2

Bei den Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 handelt es sich um doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte RCTs zu Raltegravir. Die Studien wurden zwischen 2006 und 2011 durchgeführt. Eingeschlossen wurden INI-naive Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit einer HIV-1-RNA-Viruslast > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegen mindestens 1 Wirkstoff in jeder der 3 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI).

TMB-301

Die Studie TMB-301 ist eine 1-armige Studie zu Ibalizumab, die zwischen 2015 und 2016 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Viruslast von > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber mindestens 1 antiretroviralen Wirkstoff in jeder der 3 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI).

VIKING-3

Die Studie VIKING-3 ist eine 1-armige Studie zu Dolutegravir, die von 2011 bis 2015 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene, INI-erfahrene Patientinnen und Patienten mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 500 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber Raltegravir und / oder Elvitegravir und ≥ 2 anderen Wirkstoffklassen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe ist im Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 bzw. BENCHMRK-2 sowie der 1-armige Studie VIKING-3 nicht umgesetzt. Dies ist darin begründet, dass die Studien vor etwa 6 bis 15 Jahren, zwischen 2006 und 2015 durchgeführt wurden und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen wurde erst nach Beendigung der Studien zugelassen. Auch für die im Jahr 2015 begonnene Studie BRIGHT mit der Intervention Fostemsavir ist fraglich, ob sie den aktuellen Versorgungsstandard widerspiegelt. Für die Studie VIKING-3 bzw. TMB-301 ist zudem unklar, ob Dolutegravir (als Teil der OBT) bzw. Ibalizumab (plus OBT) für alle Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Studien daher nicht geeignet, den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen antiretroviralen Therapie, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.

Weitere Limitationen der Studien TMB-301 und VIKING-3

Die in den Studien TMB-301 sowie VIKING-3 eingesetzte Behandlung zu Studienbeginn entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Empfehlungen der Leitlinien. Die Studie TMB-301 erfüllt zudem nicht die Mindeststudiendauer von 48 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Des Weiteren erhielten in der Studie TMB 301 45 % der Patientinnen und Patienten Fostemsavir als Teil ihrer OBT. Für diese Patientinnen und Patienten ist demnach unklar, inwiefern die Studienergebnisse auf die Intervention Ibalizumab oder auf Fostemsavir als Teil der OBT zurückzuführen sind.

Unzureichende Aufbereitung der MAIC

Unabhängig von der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU in die MAIC-Analysen eingeschlossenen Studien sowie der weiteren genannten Limitationen, bereitet der pU die durchgeführten MAIC in Modul 4 A des Dossiers unzureichend auf. So legt der pU für die MAIC-Analysen zum einen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vor. Daher ist unklar, inwieweit die Daten, die in die MAIC-Analysen eingehen, vollständig sind. Zum anderen findet sich in Modul 4 A des Dossiers keine hinreichende Aufbereitung der Methodik der vom pU aufseiten der Vergleichstherapie herangezogenen Studien sowie der Patientencharakteristika. Somit ist nicht beurteilbar, ob die Studie BRIGHTE und die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und VIKING-3 hinsichtlich prognostischer und prädiktiver Faktoren hinreichend vergleichbar sind.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fostemsavir.

Tabelle 3: Fostemsavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem multiresistenten humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fostemsavir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fostemsavir (Stand zum 29.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Fostemsavir (letzte Suche am 29.01.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Fostemsavir (letzte Suche am 29.01.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Fostemsavir (letzte Suche am 29.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fostemsavir (letzte Suche am 12.04.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU schließt allerdings zum direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seine Bewertung die Studie BRIGHTE ein. In Modul 4 A gibt er an, ergänzend separate matching-adjustierte indirekte Vergleiche (MAIC) durchzuführen, um die Ergebnisse der offenen Phase der Studie BRIGHTE zu unterstützen.

Sowohl die vom pU vorgelegte Studie BRIGHTE als auch die MAIC-Analysen sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird im Folgenden erläutert.

2.3.1 Direkter Vergleich

Der pU schließt zum direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studie BRIGHTE ein. Zur Ableitung eines Zusatznutzens in Modul 4 A zieht er sowohl die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studienphase als auch Ergebnisse der 1-armigen Studienphase heran. Die Studie ist für einen direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch nicht geeignet und wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie wird im Folgenden beschrieben und der Ausschluss der Studie begründet. Weitere Informationen zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studie BRIGHTE sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 in Anhang B dargestellt.

Studie BRIGHTE

Bei der Studie BRIGHTE [3-9] handelt es sich um eine noch laufende, partiell verblindete, multizentrische Phase-3-Studie mit 2 Kohorten (1 randomisierte Kohorte und 1 nicht randomisierte Kohorte). In die Studie wurden mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen. Die multiresistente HIV-1-Infektion wurde definiert als HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 400 Kopien/ml sowie nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und / oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in ≥ 3 Wirkstoffklassen.

Abhängig davon, wie viele vollkommen aktive antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung noch verfügbar waren, wurde die Patientin / der Patient entweder in die randomisierte oder in die nicht randomisierte Kohorte eingeschlossen. Als verfügbar gilt eine antiretrovirale Wirkstoffklasse, wenn mindestens 1 Wirkstoff dieser Klasse vollkommen aktiv ist und eine akzeptable Behandlungsoption für die Patientin / den Patienten, basierend auf aktueller und / oder dokumentierter historischer Resistenztestung, unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und anderen Sicherheitsbedenken, darstellt. Als vollkommen aktiv zählen Wirkstoffe, gegenüber denen das Virus im Resistenztest als sensibel / empfindlich eingestuft wird bzw. gemäß Tropismus-Test eine Aktivität des CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) beim Viruseintritt erwartet wird (eingesetzte Tests: Phenosense GT Plus Integrase Assay, Trofile Co-Rezeptor Tropism Assay, Phenosense Entry Assay). Teilweise aktive Wirkstoffe

sowie Wirkstoffe, gegen deren Einsatz die Patientin / der Patient Einwände hat (z. B. zu injizierender Wirkstoff) gelten nicht als (vollkommen) aktive, verbleibende Wirkstoffe.

Patientinnen und Patienten, für die keine vollkommen aktiven antiretrovirale Wirkstoffe verfügbar sind, die zu einer Behandlung kombiniert werden können, wurden in die nicht randomisierte Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten erhielten ab Tag 1 Fostemsavir unverblindet in einer Dosierung von 600 mg 2-mal täglich zusätzlich zu einer optimierten Hintergrundtherapie (OBT).

In die randomisierte Kohorte wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die 1 bis 2 vollkommen aktive antiretrovirale Wirkstoffe aus ≤ 2 Wirkstoffklassen verfügbar sind, die zu einer Behandlung kombiniert werden können. Die Randomisierung für die Patientinnen und Patienten der randomisierten Kohorte erfolgte stratifiziert nach der HIV-1-RNA-Viruslast zum Screening (≤ 1000 Kopien/ml vs. > 1000 Kopien/ml). Die insgesamt 272 Patientinnen und Patienten wurden einer doppelt verblindeten Behandlung mit Fostemsavir oder Placebo im Verhältnis 3:1 randomisiert zugewiesen. Von Tag 1 bis Tag 8 erhielten die Patientinnen und Patienten entweder Fostemsavir 600 mg (Interventionsgruppe: $n = 203$) oder Placebo (Vergleichsgruppe: $n = 69$) 2-mal täglich. Zudem führten die Patientinnen und Patienten ihre gegenwärtig versagende antiretrovirale Therapie (ART) fort. Beginnend mit Tag 9 gingen alle 272 Patientinnen und Patienten in eine unverblindete Behandlungsphase mit Fostemsavir (600 mg 2-mal täglich) über, in der sie begleitend eine OBT erhielten.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung von Fostemsavir entspricht der Fachinformation [10]. Die OBT wurde nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes zusammengestellt.

Die Behandlungsdauer in der Studie BRIGHTE beträgt 96 Wochen. Eine Behandlung über 96 Wochen hinaus war möglich, wenn weiterhin ein klinischer Nutzen für die Patientin / den Patienten bestand.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Veränderung der mittleren \log_{10} HIV-1-RNA-Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 in der randomisierten Kohorte. Sekundäre Endpunkte beinhalten Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen (inklusive Todesfälle).

Der pU zieht aus der Studie BRIGHTE die Interimsanalyse zum 3. Datenschnitt (14.08.2018), nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient die Visite zu Woche 96 abgeschlossen hatte, heran.

Kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Insgesamt erfolgte die Behandlung im Vergleichsarm in den ersten 8 Tagen in der randomisierten Kohorte der Studie BRIGHTE nicht im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1, deren derzeitige ART versagt, liegt eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vor. Die Fortführung einer

unzureichenden Therapie für weitere 8 Tage entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein solches Vorgehen entspricht auch nicht den Empfehlungen der Leitlinien. Weder die Fortsetzung einer versagenden Therapie [11] oder eine Therapieunterbrechung bei Therapieversagen [11,12] noch die Kombination einer versagenden Therapie mit einem aktiven Wirkstoff (Fostemsavir) [13,14] ist adäquat. Ein solches Vorgehen birgt vielmehr das Risiko der weiteren Akkumulation von Resistenzmutationen [11]. Unabhängig davon, ist der randomisierte Vergleich mit einer Dauer von nur 8 Tagen zu kurz, um langfristige Effekte von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den chronischen Verlauf der multiresistenten HIV-1-Infektion zu beurteilen.

Unsicherheit in der Studie BRIGHTE hinsichtlich der Patientenpopulation

In die Studie BRIGHTE wurden Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und / oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in ≥ 3 Wirkstoffklassen eingeschlossen. Es liegen Angaben dazu vor, wie viele antiretrovirale Wirkstoffklassen bereits ausgeschöpft waren bzw. wie viele Wirkstoffe für die Patientin / den Patienten noch zur Verfügung standen. So wird in der Studienpublikation [6] beschrieben, dass für die Patientinnen und Patienten keine funktionsfähige antiretrovirale Kombinationstherapie zur Verfügung stand, da mindestens 4 von 6 antiretroviralen Wirkstoffklassen (nukleosidische / nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI], nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NNRTI], Integrase-Inhibitoren [INI], Protease-Inhibitoren [PI], CCR5-Antagonisten, Entry-Inhibitoren) ausgeschöpft waren. Teilweise aktive Wirkstoffe wurden bei der Einstufung, ob eine Wirkstoffklasse ausgeschöpft war, allerdings nicht berücksichtigt. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) weist im European Public Assessment Report (EPAR) darauf hin, dass nicht spezifiziert war, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten in der Studie BRIGHTE verfügbar waren und zur Konstruktion der OBT eingesetzt werden konnten [8]. Zusammenfassend ist unklar, ob alle in die Studie BRIGHTE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vorliegende Indikation abbilden, indem sie eine multiresistente HIV-Infektion aufweisen und für die kein supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

2.3.2 Indirekter Vergleich

Der pU gibt in Modul 4 A an, ergänzend separate MAIC-Analysen der Langzeitergebnisse über 96 Wochen durchzuführen, um die Ergebnisse der offenen Phase der Studie BRIGHTE zu unterstützen. Angaben zur Methodik und Ergebnisse der MAIC-Analysen legt er in Modul 4 A ausschließlich in Abschnitt 4.1 (Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4) vor. In die MAIC-Analysen gehen aufseiten der Intervention Daten aus der Studie BRIGHTE (Fostemsavir plus OBT) ein. Aufseiten der Vergleichstherapie zieht der pU den Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 (gepoolte Daten zu Placebo plus OBT) bzw. die 1-armige Studie TMB-301 (Ibalizumab plus OBT) sowie die 1-armige Studie VIKING-3 (OBT inklusive Dolutegravir) heran.

Die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [15]. Darüber hinaus sind die vorgelegten MAIC auch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und VIKING-3 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abbilden. Unabhängig davon, bereitet der pU die Methodik der durchgeführten MAIC-Analysen in Modul 4 A unzureichend auf.

Vom pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegte Studien

BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2

Bei den Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 [16-19] handelt es sich um doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte RCTs zu Raltegravir. Die Studien wurden zwischen 2006 und 2011 durchgeführt. Eingeschlossen wurden INI-naive Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit einer HIV-1-RNA-Viruslast > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber mindestens 1 Wirkstoff in jeder der 3 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI). In die MAIC-Analysen schließt der pU die Ergebnisse nach 96 Wochen ein.

TMB-301

Die Studie TMB-301 [20,21] ist eine 1-armige Studie zu Ibalizumab, die zwischen 2015 und 2016 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Viruslast von > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber mindestens 1 antiretroviralen Wirkstoff in jeder der 3 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI). Zudem musste bei allen Patientinnen und Patienten eine vollständige Virussensitivität/-sensibilität gegenüber mindestens 1 antiretroviralen Wirkstoff außer Ibalizumab vorliegen. Die Studie TMB-301 wurde bereits in der Nutzenbewertung von Ibalizumab (A20-82) [22] bewertet. In die MAIC-Analysen schließt der pU die Ergebnisse nach 24 Wochen ein.

VIKING-3

Die Studie VIKING-3 [23,24] ist eine 1-armige Studie zu Dolutegravir, die von 2011 bis 2015 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene, INI-erfahrene Patientinnen und Patienten mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 500 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber Raltegravir und / oder Elvitegravir und ≥ 2 anderen Wirkstoffklassen. Für die Patientinnen und Patienten musste noch mindestens 1 vollkommen aktiver Wirkstoff verfügbar sein. Die Studie VIKING-3 wurde vom pU bereits für die Nutzenbewertung zu Dolutegravir (A14-08) [25] vorgelegt. In die MAIC-Analysen schließt der pU die Ergebnisse nach 24 Wochen und 48 Wochen ein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt

Insgesamt sind die vom pU eingeschlossenen Studien nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden erläutert.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe ist im Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 bzw. BENCHMRK-2 sowie der 1-armigen Studie VIKING-3 nicht umgesetzt. Dies ist darin begründet, dass die Studien vor etwa 6 bis 15 Jahren, zwischen 2006 und 2015 durchgeführt wurden und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen [11,12,14] wurde erst nach Beendigung der Studien zugelassen. Beispielsweise wurde im Jahr 2019 mit Ibalizumab der erste Post-Attachment-Inhibitor zugelassen. Auch standen nach 2015 weitere neue Wirkstoffe aus bereits bestehenden Wirkstoffklassen zur Verfügung. So ist beispielsweise mit Bictegravir ein weiterer INI (in Kombination) und mit Doravirin ein weiterer NNRTI zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen worden. Außerdem ist seit 2011 zur Verbesserung der Therapieadhärenz der Einsatz von verschiedenen Kombinationspräparaten möglich [26-28]. Zahlreiche solcher Kombinationspräparate wurden in den Folgejahren, insbesondere im Jahr 2018, zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen [26-28]. Auch für die im Jahr 2015 begonnene Studie BRIGHTE mit der Intervention Fostemsavir ist fraglich, ob sie den aktuellen Versorgungsstandard widerspiegelt. Für die Studie VIKING-3 bzw. TMB-301 ist zudem unklar, ob Dolutegravir (als Teil der OBT) bzw. Ibalizumab (plus OBT) für alle Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Studien daher nicht geeignet, den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen antiretroviralen Therapie, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.

Weitere Limitationen der Studien TMB-301 und VIKING-3

Nicht leitliniengerechte sowie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Behandlung zu Studienbeginn

Die in den Studien TMB-301 sowie VIKING-3 eingesetzte Behandlung zu Studienbeginn entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Empfehlungen der Leitlinien (vergleiche Ausführungen diesbezüglich zur Studie BRIGHTE). Vielmehr wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie TMB-301 bis Tag 6 (Kontrollperiode) unter der versagenden Therapie überwacht bzw. erhielten keine Therapie, wenn die versagende Therapie innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening abgebrochen wurde. In der nachfolgenden Monotherapieperiode (Tag 7 bis 13) setzten die Patientinnen und Patienten, falls vorhanden, die versagende Therapie fort und erhielten an Tag 7 eine 1-malige Aufsättigungsdosis Ibalizumab (2000 mg). Erst in der Erhaltungsperiode (Tag 14 bis Woche 25) erhielten die Patientinnen und Patienten ab Tag 14 eine patientenindividuelle OBT und anschließend ab Tag 21 die Erhaltungsdosis von Ibalizumab (800 mg alle 2 Wochen). In der Studie VIKING-3 erhielten die Patientinnen und Patienten bis Tag 7 zunächst ihre bisher versagende ART, in der Dolutegravir Raltegravir oder Elvitegravir ersetzte (funktionelle Monotherapieperiode). Erst ab Tag 8 wurde zusätzlich zu Dolutegravir eine OBT initiiert.

Dauer der Studie TMB-301 zur Beurteilung langfristiger Effekte auf chronischen Verlauf der HIV-Infektion zu kurz

Die Behandlungsdauer der Studie TMB-301 beträgt 25 Wochen. Damit erfüllt die Studie nicht die Mindeststudiendauer von 48 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten mit HIV-1 wird für die frühe Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen vorausgesetzt.

Fostemsavir in der Studie TMB-301 als Bestandteil der optimierten Hintergrundtherapie

In der Studie TMB-301 war der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht zugelassene und in der vorliegenden Nutzenbewertung zu bewertende Wirkstoff Fostemsavir als Teil der patientenindividuellen OBT erlaubt. Laut Medical Review der U.S. Food and Drug Administration (FDA) erhielten in der Studie TMB-301 45 % der Patientinnen und Patienten Fostemsavir als Teil ihrer OBT [29]. Für diese Patientinnen und Patienten ist demnach unklar, inwiefern die Studienergebnisse auf die Intervention Ibalizumab oder auf Fostemsavir als Teil der OBT zurückzuführen sind.

Unzureichende Aufbereitung der MAIC

Unabhängig von der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU in die MAIC-Analysen eingeschlossenen Studien sowie der weiteren genannten Limitationen, bereitet der pU die durchgeführten MAIC in Modul 4 A des Dossiers unzureichend auf.

So legt der pU für die MAIC-Analysen zum einen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vor. Daher ist unklar, inwieweit die Daten, die in die MAIC-Analysen eingehen, vollständig sind. Der pU gibt in Modul 4 A einzig an, jeweils eine systematische Literaturrecherche durchgeführt zu haben, die eine stark vorbehandelte Patientenpopulation einschließt, die sich eng an den Einschlusskriterien der Studie BRIGHTE orientiert. Die Studien seien auf ihre Eignung für die Aufnahme in die MAIC-Analyse gefiltert worden, wobei Ein- / Ausschlusskriterien, die Frage, ob wesentliche Endpunkte berichtet wurden, und die klinische Bewertung durch Expertinnen / Experten berücksichtigt wurden.

Zum anderen findet sich in Modul 4 A des Dossiers keine hinreichende Aufbereitung der Methodik der vom pU aufseiten der Vergleichstherapie herangezogenen Studien sowie der Patientencharakteristika. Somit ist nicht beurteilbar, ob die Studie BRIGHTE und die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und VIKING-3 hinsichtlich prognostischer und prädiktiver Faktoren hinreichend vergleichbar sind. Unabhängig davon handelt es sich um Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Da die vom pU aufseiten der

Vergleichstherapie herangezogenen Studien nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie abbilden, ist die Größe der beobachteten Effekte jedoch nicht interpretierbar.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Fostemsavir zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fostemsavir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Fostemsavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser leitet in Modul 4 A auf Basis der Ergebnisse der Studie BRIGHTE einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Laut Angabe des pU in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2 werde die hohe Wirksamkeit von Fostemsavir durch die Ergebnisse der durchgeführten MAICs gestützt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV-1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Fostemsavir [10] als Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Für Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine patientenindividuelle ART 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

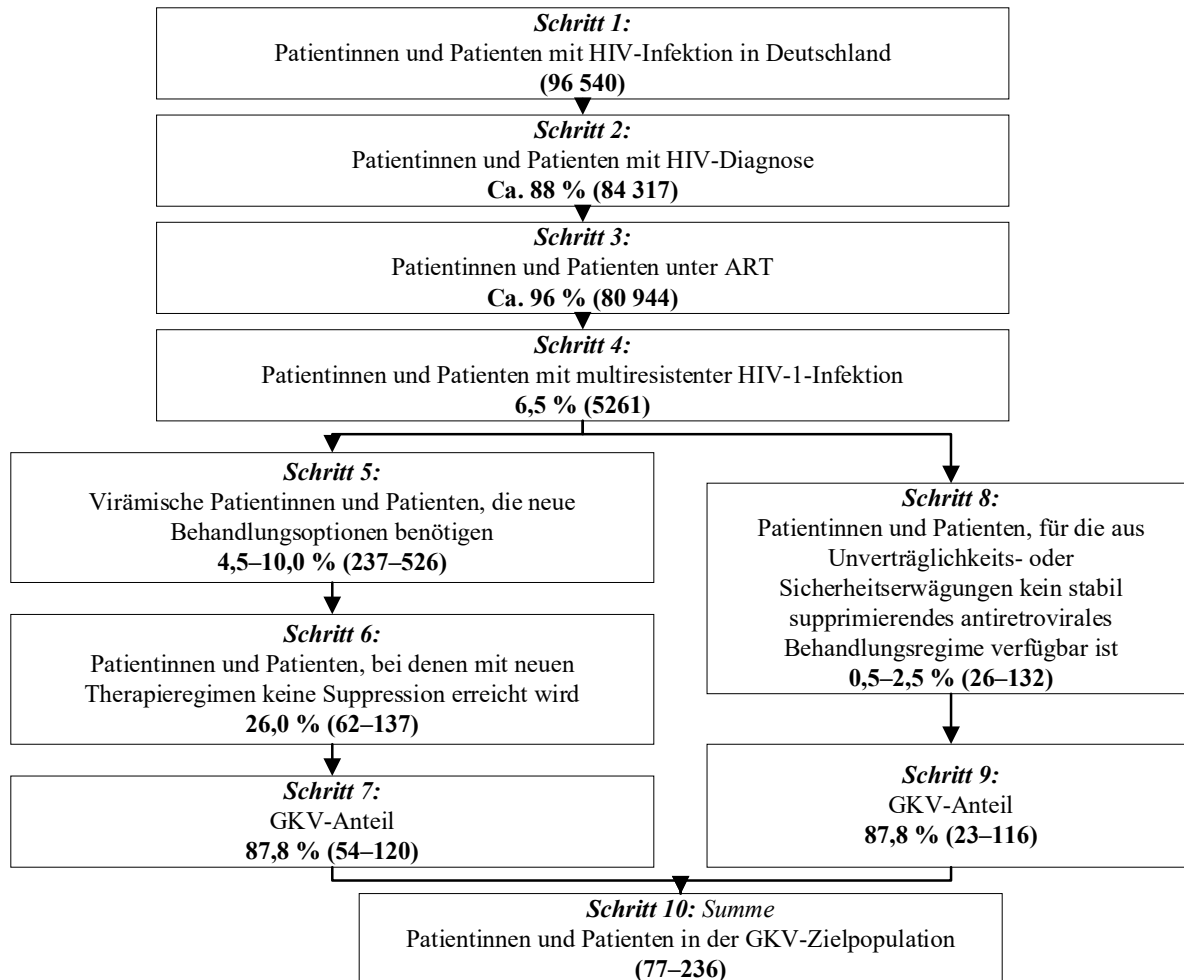
Da der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Nebenwirkungen als einen Grund für den Therapiewechsel genannt hat, operationalisiert der pU die Zielpopulation nicht nur über das virologische Versagen, sondern auch über das Vorliegen von Nebenwirkungen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an neuen hoch wirksamen und gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen, insbesondere für stark vorbehandelte Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, die keine ausreichenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung haben, um ein supprimierendes Regime zu bilden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion in Deutschland

Als Ausgangsbasis schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2021 mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben. Hierfür verweist der pU auf Angaben aus dem Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) vom November 2020 [30]. Dieser Quelle entnimmt er sowohl die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Ende 2019 mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben (90 700), als auch die Schätzungen für die Anzahl der HIV-Erstdiagnosen (3300) und für die Anzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten (380) im gleichen Jahr. Unter der Annahme einer konstanten Zunahme von 2920 (= 3300 – 380) Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion pro Jahr schätzt der pU für das Jahr 2021 eine Anzahl von 96 540 Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose

Im nächsten Schritt reduziert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf diejenigen, deren HIV-Infektion diagnostiziert wurde. Dafür berechnet er anhand von Angaben der bereits genannten Publikation des RKI [30] einen Anteilswert in Höhe von ca. 88 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die Ende 2019 mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben und deren HIV-Infektion diagnostiziert wurde. Diesen Anteilswert überträgt er auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt und berechnet somit eine Anzahl von 84 317 Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose im Jahr 2021.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten unter ART

Da Fostemsavir laut pU nicht für die Anwendung bei therapienaiven Patientinnen und Patienten indiziert ist, grenzt der pU die Zielpopulation auf diejenigen ein, die mit einer ART behandelt werden. Hierfür zieht er erneut das Epidemiologische Bulletin des RKI [30] heran und berechnet aus den darin enthaltenen Angaben einen Anteilswert von ca. 96 % für diejenigen Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose, die eine ART erhalten. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 schätzt der pU eine Anzahl von 80 944 Patientinnen und Patienten unter ART.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Drei-Klassen-Resistenz

Für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion verweist der pU auf Ergebnisse der EuroSIDA-Studie [31]. Bei dieser Studie handelt es sich seiner Aussage nach um eine prospektive Kohortenstudie mit mehr als 22 000 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2010 und 2016 in 100 Krankenhäusern in 35 europäischen Ländern sowie in Israel und Argentinien durchgeführt wurde. Der EuroSIDA-Studie entnimmt der pU einen Anteilswert von 6,5 % für Patientinnen und Patienten mit einer Drei-Klassen-Resistenz. Patientinnen und Patienten mit einer Drei-Klassen-Resistenz werden laut pU definiert als Patientinnen und Patienten, für die nur noch für 2 von 5 antiretroviralen Substanzklassen (NRTI, NNRTI, PI, INI, sonstige) eine Aktivität prognostiziert wird. Den Anteilswert überträgt der pU auf den vorherigen Schritt und berechnet somit eine Anzahl von 5261 Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion.

Schritt 5: virämische Patientinnen und Patienten, die neue Behandlungsoptionen benötigen

Der pU grenzt die Zielpopulation weiterhin auf Patientinnen und Patienten mit virologischem Drei-Klassen-Versagen (TCVF) ein, die neue Behandlungsoptionen benötigen. Für diesen Schritt zieht der pU eine Publikation von Judd et al. (2017) [32] heran, in der Daten der Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) von insgesamt 5972 Patientinnen und Patienten, die nach dem Jahr 1998 eine ART begonnen haben, hinsichtlich des Auftretens von TCVF untersucht wurden. TCVF wurde dabei definiert als das virologische Versagen (> 500 HIV-1-RNA-Kopien/ml) gegenüber mindestens 2 NRTI, 1 NNRTI und 1 geboostertem PI nach einer mindestens 4-monatigen kontinuierlichen Behandlung mit dem jeweiligen Wirkstoff. Der Publikation entnimmt der pU einen

kumulativen Anteil für TCVF 5 Jahre nach Einleitung der ART in Höhe von 4,7 % für Patientinnen und Patienten mit heterosexuell erworbener Infektion. Für Patientinnen und Patienten mit perinatal erworbener Infektion ist der Publikation ein kumulativer Anteil für TCVF 5 Jahre nach Einleitung der ART in Höhe von 9,6 % zu entnehmen. Der pU rundet basierend auf der Meinung von europäischen und internationalen Experten diese Angaben und setzt auf deren Basis insgesamt eine Spanne von 4,5 % bis 10,0 % an, die er auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt überträgt. Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 237 bis 526 Patientinnen und Patienten mit TCVF, die neue Behandlungsoptionen benötigen.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, bei denen mit neuen Therapieregimen keine Suppression erreicht wird

Der pU gibt an, dass bei 26,0 % der behandelten Patientinnen und Patienten mit TCVF eine Virussuppression mit einer Viruslast von < 50 RNA-Kopien/ml nicht erreicht werden kann. Hierfür verweist der pU auf ein italienisches Register zu Patientinnen und Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion (PRESTIGIO-Register) [33]. Übertragen auf den vorherigen Schritt schätzt der pU somit eine Spanne von 62 bis 137 behandelten Patientinnen und Patienten mit TCVF, bei denen mit neuen Therapieregimen keine Suppression erreicht werden kann.

Schritt 7: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [34,35] ermittelt der pU eine Anzahl von 54 bis 120 behandelten Patientinnen und Patienten mit TCVF, bei denen mit neuen Therapieregimen keine Suppression erreicht werden kann in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten, für die aus Unverträglichkeits- oder Sicherheitserwägungen kein stabil supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime verfügbar ist

Da der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Nebenwirkungen als einen Grund für den Therapiewechsel genannt hat, operationalisiert der pU die Zielpopulation zusätzlich über das Vorliegen von Nebenwirkungen.

Basierend auf einer retrospektiven HIV-Kohortenstudie im ambulanten Bereich im Universitätskrankenhaus Lüttich, Belgien [36] sowie einer prospektiven schweizerischen HIV-Kohortenstudie [37] gibt der pU an, dass 1,4 % [37] bis 4,3 % [36] der Patientinnen und Patienten Arzneimittelwechselwirkungen (red-flag potential drug drug interaction) haben. Der pU beruft sich zudem auf Expertenmeinungen ohne Angabe der Quellen und gibt eine Spanne von 0,5 % bis 2,5 % an. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 schätzt der pU somit zusätzlich eine Spanne von 26 bis 132 Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-Infektion, für die kein anderes supprimierendes antiretrovirales Therapieregime aufgrund von Sicherheitserwägungen oder Nebenwirkungen zur Verfügung steht.

Schritt 9: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [34,35] ermittelt der pU eine Anzahl von 23 bis 116 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, für die kein anderes supprimierendes antiretrovirales Therapieregime aufgrund von Sicherheitserwägungen oder Nebenwirkungen zur Verfügung steht.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Ergebnisse aus Schritt 7 und Schritt 9 summierend berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 77 bis 236 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch insgesamt nachvollziehbar. Im Folgenden werden die maßgeblichen kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

Zu Schritt 2

Der pU überträgt für seine Prognose der Patientenzahl im Jahr 2021 den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten HIV-Infektion sowohl auf Personen, die mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben, als auch auf Patientinnen und Patienten, die bereits eine HIV-Erstdiagnose erhalten haben. Da letztere Patientinnen und Patienten bereits eine diagnostizierte HIV-Infektion aufweisen, führt die Anwendung des Anteils auf alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 4

Laut pU wurden Patientinnen und Patienten mit einer Drei-Klassen-Resistenz definiert als Patientinnen und Patienten, für die nur noch für 2 von 5 antiretroviralen Substanzklassen eine Aktivität prognostiziert wurde. Anhand der Angaben in Modul 3 A lässt sich nicht herleiten, ob mit dem verwendeten Anteilswert auch Patientinnen und Patienten erfasst wurden, für die für weniger als 2 antiretrovirale Substanzklassen eine Aktivität prognostiziert wird. Dies kann potenziell zu einer Unterschätzung beitragen.

Zu Schritt 5

Die Angaben in Judd et al. (2017) [32] beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit perinatal bzw. heterosexuell erworbener HIV-Infektion, die eine ART beginnen und kumulativ über einen Zeitraum von 5 Jahren ein virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen aus mindestens 3 Substanzklassen entwickeln. Der pU überträgt diese Anteile auf Patientinnen und Patienten, die gemäß Schritt 4 bereits eine Drei-Klassen-Resistenz unter ART aufweisen. Hierdurch ergibt sich eine doppelte Berücksichtigung des Anteils für die Drei-Klassen-Resistenz und somit tendenziell eine Unterschätzung der Zielpopulation.

Zu Schritt 6

In das vom pU herangezogene PRESTIGIO-Register werden ausschließlich Patientinnen und Patienten in Italien eingeschlossen [33]. Die Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher mit Unsicherheit versehen.

Zu Schritt 8

Basierend auf 2 HIV-Kohortenstudien gibt der pU an, dass 1,4 % [37] bis 4,3 % [36] der Patientinnen und Patienten Arzneimittelwechselwirkungen (red-flag potential drug drug interaction) haben. Der pU verweist zudem auf Expertenmeinung ohne Angabe der Quellen und gibt eine geringere Spanne von 0,5 % bis 2,5 % an. Die Reduktion der Spanne von 1,4 % bis 4,3 % auf 0,5 % bis 2,5 % ist ohne Quellen nicht nachvollziehbar.

In den Kohortenstudien [36,37] wurde nicht auf multiresistente HIV-Patientinnen und Patienten eingegrenzt, wobei der pU diesen Anteil auf solche Patientinnen und Patienten überträgt. Dies führt zu Unsicherheit, da die Übertragbarkeit unklar ist.

Der pU grenzt im Weiteren nicht auf Patientinnen und Patienten ein, bei denen kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Regime zusammengestellt werden kann.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist für die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund der doppelten Berücksichtigung eines Anteils für die Drei-Klassen-Resistenz (siehe Schritte 4 und 5) von einer Unterschätzung auszugehen. Zusätzlich ist auf weitere Unsicherheiten in den einzelnen Schritten hinzuweisen.

Zwar liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation höher als die Angabe zu Ibalizumab [22] im gleichen Anwendungsgebiet (51 bis 113), dennoch ist insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen, zumal auch die Angabe zu Ibalizumab als Unterschätzung bewertet wurde [22].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU extrapoliert seine Prognose zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HIV in Deutschland über die nächsten 4 Jahre. Dabei geht er weiterhin von einer Zunahme der Prävalenz um 2920 Patientinnen und Patienten pro Jahr aus. Für das Jahr 2025 schätzt er somit eine Anzahl von 108 220 mit HIV lebenden Personen in Deutschland.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine patientenindividuelle ART 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

Der pU macht für die ART, die in Kombination mit Fostemsavir gegeben wird, Angaben zu den Jahrestherapiekosten für

- Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir als kostengünstige Kombinationstherapie und
- Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir als kostenintensive Kombinationstherapie.

Der pU macht auch für die patientenindividuelle ART im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie u. a. beispielhafte Angaben zu den Jahrestherapiekosten für

- Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir als kostengünstige zweckmäßige Vergleichstherapie und
- Ibalizumab + Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Dolutegravir + Darunavir + Ritonavir als kostenintensive zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU stellt noch 2 weitere Optionen dar, die im Folgenden nicht dargestellt werden, da die Kosten innerhalb der Spanne der bereits genannten Regime liegen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [10,38-44]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Fostemsavir wird 2-mal täglich verabreicht [10].

3.2.2 Verbrauch

Für Dolutegravir gibt der pU einen Verbrauch von 50 mg 2-mal täglich an. Gemäß Fachinformation von Dolutegravir [43] wird je nach Patientinnen und Patienten auch eine Dosierung von 50 mg 1-mal täglich empfohlen. Für Patientinnen und Patienten, die mit HIV-1 infiziert sind und eine INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) haben, beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir 50 mg 2-mal täglich, andernfalls 50 mg 1-mal täglich.

Für die weiteren Wirkstoffe sind die Angaben des pU zum Verbrauch nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [10,38-42,44].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Fostemsavir geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der weiteren antiretroviralen Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021 wieder. Der pU berücksichtigt keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag von Abacavir/Lamivudin.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Ibalizumab Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) [45] für eine Infusionstherapie über mindestens 60 Minuten an (EBM-Ziffer 02101). Laut Fachinformation [44] kann die Dauer der Infusion sowie die Dauer der Nachbeobachtung, wenn keine infusionsbedingten Nebenwirkungen aufgetreten sind, auf jeweils 15 Minuten reduziert werden. Dementsprechend fallen bei guter Verträglichkeit und einer möglichen Infusionsdauer von unter 60 Minuten geringere Kosten für die Infusionstherapie (EBM-Ziffer 02100) an.

Für Ibalizumab berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Fostemsavir Jahrestherapiekosten in Höhe von 45 044,97 € pro Patientin bzw. Patient. Diese beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die weiteren Wirkstoffe der ART in Kombination mit Fostemsavir und für die Untergrenze der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die Obergrenze der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten sowohl Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Für Dolutegravir sind die Arzneimittelkosten auf Basis eines Verbrauchs von 50 mg 2-mal täglich zwar plausibel, jedoch ergeben sich bei 1-mal täglicher Gabe für Dolutegravir niedrigere Arzneimittelkosten.

Für Abacavir/Lamivudin ergeben sich bei Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags geringere Arzneimittelkosten.

Für die sonstigen vom pU gewählten Wirkstoffe sind die Arzneimittelkosten plausibel.

Bei Ibalizumab können die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen geringer ausfallen als vom pU angegebenen. Für Ibalizumab berücksichtigt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Aufgrund der patientenindividuellen Vorbehandlung und Resistenzbildungen können auch andere als die vom pU gewählten Wirkstoffkombinationen als ART infrage kommen. Dementsprechend können sowohl die Kosten der ART in Kombination mit Fostemsavir sowie die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie von den Angaben des pU abweichen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine validierte und fundierte Schätzung der Versorgungsanteile bzw. deren Veränderungen nicht möglich ist. Die Kontraindikationen von Fostemsavir stellt der pU korrekt gemäß Fachinformation [10] dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Fostemsavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	77–236	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund der doppelten Berücksichtigung eines Anteils für die Drei-Klassen-Resistenz (siehe Schritte 4 und 5) von einer Unterschätzung auszugehen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fostemsavir	Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	45 044,97	0	0	45 044,97	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
+ andere antiretrovirale Arzneimittel ^b		23 825,58– 42 990,15	0	0	23 825,58– 42 990,15	Die Untergrenze (Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir) der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ist überschätzt, da Dolutegravir auch niedriger dosiert werden kann. Die Obergrenze (Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir) der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel.
patientenindividuelle ART ^c		23 825,58– 166 548,07	0–479,19	0–1853,14	23 825,58– 168 880,40	Die Untergrenze (Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir) der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ist überschätzt, da Dolutegravir auch niedriger dosiert werden kann. Die Obergrenze (Ibalizumab + Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Dolutegravir + Darunavir + Ritonavir) der Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel, obwohl die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Ibalizumab auch geringer ausfallen können und der Herstellerrabatt für Lamivudin/Abacavir vernachlässigt wurde. Aufgrund der patientenindividuellen Vorbehandlung und Resistenzbildungen können die Kosten jedoch abweichen.
<p>a. Angaben des pU b. Der pU macht beispielhaft Angaben zu Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir als kostengünstige Kombinationstherapie und Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir als kostenintensive Kombinationstherapie. c. Der pU macht beispielhaft Angaben zu Darunavir + Ritonavir + Dolutegravir als kostengünstige zweckmäßige Vergleichstherapie und Ibalizumab + Fosamprenavir + Abacavir/Lamivudin + Etravirin + Dolutegravir + Darunavir + Ritonavir als kostenintensive zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. GlaxoSmithKline Research & Development. A Multi-arm Phase 3 Randomized Placebo Controlled Double Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Fostemsavir (BMS-663068/GSK3684934) in Heavily Treatment Experienced Subjects Infected with Multi-drug Resistant HIV-1 (BRIGHT study) [online]. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002111-41.
4. ViiV Healthcare. A Multi-Arm, Phase 3, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Bms-663068 in Heavily Treatment Experienced Subjects Infected with Multi-Drug Resistant Hiv-1 [online]. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=014-15>.
5. ViiV Healthcare. Attachment Inhibitor Comparison in Heavily Treatment Experienced Patients [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362503>.
6. Kozal M, Aberg J, Pialoux G et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med 2020; 382(13): 1232-1243. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1902493>.
7. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT study. Lancet HIV 2020; 7(11): e740-e751. [https://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30240-x](https://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30240-x).
8. European Medicines Agency. Rukobia; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. Center for Drug Evaluation and Research. Fostemsavir; application number: 212950Orig1s000; integrated review [online]. 2020 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212950Orig1s000IntegratedR.pdf.

10. ViiV Healthcare. Rukobia 600 mg Retardtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Deutsche Aids-Gesellschaft, Österreichische Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion Version 9 [online]. 2020 [Zugriff: 30.03.2021]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>.
12. European Aids Clinical Society. Guidelines; Version 10.1 [online]. 2020 [Zugriff: 15.05.2021]. URL: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf.
13. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT 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): 379-396. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.8431>.
14. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [online]. 2019 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
16. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 2013; 13(7): 587-596. [https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70093-8](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70093-8).
17. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H 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. Clin Infect Dis 2010; 50(4): 605-612. <https://dx.doi.org/10.1086/650002>.
18. Merck Sharp & Dohme. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Raltegravir (MK0518) in HIV-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (MK0518-018 EXT2) [online]. 2015 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293267>.
19. Merck Sharp & Dohme. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Raltegravir (MK0518) in HIV-Infected Patients Failing Current Antiretroviral Therapies (0518-019) [online]. 2017 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293254>.
20. Emu B, Fessel J, Schrader S et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. N Engl J Med 2018; 379(7): 645-654. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1711460>.

21. TaiMed Biologics. Ibalizumab Plus Optimized Background Regimen in Patient With Multi-Drug Resistant HIV [online]. 2020 [Zugriff: 30.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475629?term=tmb-301&draw=2&rank=1>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibalizumab (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-82_ibalizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
23. ViiV Healthcare. A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. (VIKING-3) [online]. 2016 [Zugriff: 30.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328041>.
24. Castagna A, Maggiolo F, Penco G et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis* 2014; 210(3): 354-362. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu051>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-08_dolutegravir_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
26. Chaudhuri S, Symons JA, Deval J. Innovation and trends in the development and approval of antiviral medicines: 1987-2017 and beyond. *Antiviral Res* 2018; 155: 76-88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.05.005>.
27. Maeda K, Das D, Kobayakawa T et al. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. *Curr Top Med Chem* 2019; 19(18): 1621-1649. <https://dx.doi.org/10.2174/1568026619666190712204603>.
28. Goncalves BC, Lopes Barbosa MG, Silva Olak AP et al. Antiviral therapies: advances and perspectives. *Fundam Clin Pharmacol* 2021; 35(2): 305-320. <https://dx.doi.org/10.1111/fcp.12609>.
29. Center for Drug Evaluation and Research. Trogarzo; application number: 761065Orig1s000; clinical review(s) [online]. 2017 [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761065Orig1s000MedR.pdf.
30. Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 48/2020 [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/48_20.html.
31. A Pelchen-Matthews A, Borges AH, Reekie J et al. Prevalence and Outcomes for Heavily Treatment-Experienced (HTE) Individuals Living with HIV in a European Cohort [online]. 2019 [Zugriff: 26.10.2020]. URL: <https://www.chip.dk/>.
32. Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV Med* 2017; 18(3): 171-180.

33. Galli L, Parisi MR, Poli A et al. Burden of disease in PLWH harboring a multidrug resistant virus: data from PRESTIGIO Registry. Open Forum Infectious Diseases 2020.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
35. Destatis, Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [online]. 2021 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand>.
36. El Moussaoui M, Lambert I, Maes N et al. Evolution of drug Interactions with antiretroviral medication in people with HIV. Open Forum Infectious Diseases 2020; 7(11): ofaa416.
37. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther 2010; 15(3): 413.
38. Janssen, Janssen-Cilag. Fachinformation INTELENCE 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014536>.
39. ViiV Healthcare. Fachinformation Kivexa Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 28.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008738>.
40. Janssen, Janssen-Cilag. Fachinformation PREZISTA 75 mg/150 mg/600 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011936>.
41. Mylan. Fachinformation Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022799>.
42. ViiV Healthcare. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008518>.
43. Healthcare V. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
44. Thera Theratechnologies Europe. Fachinformation Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023117>.
45. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Infusionstherapie [online]. 2021 [Zugriff: 25.02.2021]. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/02101_2900021000758766428608.html.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
fostemsavir OR BMS-663068 OR BMS663068 OR GSK3684934 OR GSK-3684934

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
fostemsavir* OR BMS-663068 OR BMS663068 OR (BMS 663068) OR GSK3684934 OR GSK-3684934 OR (GSK 3684934)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
fostemsavir OR BMS-663068 OR BMS663068 OR BMS 663068 OR GSK3684934 OR GSK-3684934 OR GSK 3684934

Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie BRIGHTE (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BRIGHTE	<p>randomisierte Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–8 (Phase 1): RCT, doppelblind, parallel ▪ ab Tag 9 (Phase 2): offen, unverblindet, 1-armig <p>nicht randomisierte Kohorte:</p> <p>ab Tag 1: offen, unverblindet, 1-armig</p>	<p>mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion^b</p> <p>randomisierte Kohorte:</p> <p>1–2 vollkommen aktive antiretrovirale Wirkstoffe aus ≤ 2 antiretroviralen Wirkstoffklassen verfügbar^c, die zu einer Behandlung kombiniert werden können</p> <p>nicht randomisierte Kohorte:</p> <p>keine vollkommen aktiven antiretroviralen Wirkstoffe verfügbar^c, die zu einer Behandlung kombiniert werden können</p>	<p>randomisierte Kohorte (N = 272):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–8^d: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fostemsavir + gegenwärtig versagende ART (n = 203) ▫ Placebo + gegenwärtig versagende ART (n = 69) ▪ ab Tag 9: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fostemsavir + OBT (n = 272) <p>nicht randomisierte Kohorte (N = 99):</p> <p>Fostemsavir + OBT</p>	<p>Screening: 7 Wochen^e</p> <p>Behandlung: ≤ 96 Wochen</p> <p>Beobachtung: k. A.^f</p>	<p>108 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Südafrika, Taiwan, USA</p> <p>02/2015–laufend^{f, g}</p> <p>Interimsanalysen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 21.07.2017^h 2. Datenschnitt: 04.03.2018^{i, f} 3. Datenschnitt: 14.08.2018^j 	<p>primär: Veränderung der mittleren log₁₀ HIV-1-RNA-Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 (randomisierte Kohorte)</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs (inklusive Todesfälle)</p>

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie BRIGHTE (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, deren gegenwärtige ART versagt (HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 400 Kopien/ml zum Screening); dokumentierte Resistenz (historisch oder zu Baseline), Intoleranz und / oder Kontraindikationen gegenüber antiretroviralen Wirkstoffen in ≥ 3 Wirkstoffklassen</p> <p>c. Als verfügbar gilt eine antiretrovirale Wirkstoffklasse, wenn ≥ 1 Wirkstoff dieser Klasse vollkommen aktiv ist und eine akzeptable Behandlungsoption für die Patientin / den Patienten, basierend auf aktueller und / oder dokumentierter historischer Resistenztestung, unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und anderen Sicherheitsbedenken, darstellt. Als vollkommen aktiv zählen Wirkstoffe, gegenüber denen das Virus im Resistenztest als sensibel / empfindlich eingestuft wird (für CCR5-Antagonisten: erwartete Aktivität des CCR5-Co-Rezeptors beim Viruseintritt laut Tropismus-Test). Teilweise aktive Wirkstoffe sowie Wirkstoffe, gegen deren Einsatz die Patientin / der Patient Einwände hat (z. B. zu injizierender Wirkstoff) gelten nicht als (vollkommen) aktive, verbleibende Wirkstoffe.</p> <p>d. Tag 1–8: randomisierte, kontrollierte Phase, in der die Patientinnen und Patienten den 2 Behandlungsarmen stratifiziert nach HIV-1-RNA-Viruslast zum Screening (≤ 1000 Kopien/ml vs. > 1000 Kopien/ml) zugeteilt wurden</p> <p>e. Bedurfte es einer erneuten Resistenztestung aufgrund zuvor fehlgeschlagenem Test, konnte die Patientin / der Patient auch nach der 7-wöchigen Screeningphase eingeschlossen werden; überschritt die Screeningphase dadurch 60 Tage, sollte das Screening erneut durchlaufen werden (Rescreening). Generell war ein 1-maliges Rescreening erlaubt, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes die aktuelle klinische Prognose der Patientin / des Patienten günstig für den Einschluss in die Studie schien (und noch keine Studienmedikation verabreicht wurde).</p> <p>f. Nach planmäßigem Ende der Woche 96 ging die Studie in eine Follow-up-Phase über. Voraussichtliches Studienende: 31.12.2024.</p> <p>g. Die Studiendauer wurde mit Protokoll Amendment 5 (18.06.2015) auf 96 Wochen verlängert. Mit Amendment 16 (17.08.2016) konnten die Patientinnen und Patienten über Woche 96 hinaus mit Fostemsavir behandelt werden, wenn weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Einschluss letzte Patientin / letzter Patient: 11.08.2016.</p> <p>h. nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient die Visite zu Woche 24 abgeschlossen hatte (07.02.2017); einschließlich der Auswertung des primären Endpunkts</p> <p>i. nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient die Visite zu Woche 48 abgeschlossen hatte (26.07.2017)</p> <p>j. nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient die Visite zu Woche 96 abgeschlossen hatte (22.06.2018)</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; OBT: optimierte Hintergrundtherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossenen Studie BRIGHTE

Studie	Intervention	Vergleich
BRIGHTE	<p>randomisierte Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–8: Fostemsavir 600 mg 2-mal täglich oral + gegenwärtig versagende ART ▪ ab Tag 9: Fostemsavir 600 mg 2-mal täglich oral + OBT <p>nicht randomisierte Kohorte: ab Tag 1: Fostemsavir 600 mg 2-mal täglich oral + OBT</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1–8: Placebo 2-mal täglich oral + gegenwärtig versagende ART ▪ ab Tag 9: Fostemsavir 600 mg 2-mal täglich oral + OBT <p>–</p>
<p>Dosisanpassungen der Studienmedikation sind nicht erlaubt. Die gegenwärtig versagende ART während der ersten 8 Behandlungstage in der randomisierten Kohorte durfte nicht angepasst werden. Anpassungen der OBT^a sind erlaubt.</p>		
<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impfungen > 4 Wochen vor HIV-RNA-Messung <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pneumocystis-carinii</i>-Pneumonie-Prophylaxe ▪ Erythropoetin und / oder G-CSF und / oder Bluttransfusionen zur Behandlung einer Suppression des Knochenmarks <p>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 30 Tage vor und während der Behandlung mit der Studienmedikation^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Prüfpräparate, experimentelle HIV-1-Impfungen ▪ ≤ 14 Tage vor und während der Behandlung mit der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ antiretrovirale Wirkstoffe: Efavirenz, Nevirapin ▫ Antiepileptika, wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin ▫ Antibiotikum: Rifampicin ▫ Johanniskraut, Grapefruit(-saft) ▪ während der Behandlung mit der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ QTc-Intervall-verlängernde und / oder Torsades-de-Pointes-induzierende Substanzen (z. B. Amiodaron, Sotalol, Chinidin) ▫ Simvastatin, Lovastatin (wenn geboosterte Protease-Inhibitoren verabreicht werden) 		
<p>a. Die OBT wurde nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes eingeleitet. Die OBT konnte in der nicht randomisierten Kohorte auch nicht zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe enthalten.</p> <p>b. gilt nur für die randomisierte Kohorte</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; HIV: humanes Immundefizienzvirus; OBT: optimierte Hintergrundtherapie; CYP: Cytochrom P450; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Stephan, Christoph	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Aidshilfe	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?