



IQWiG-Berichte – Nr. 1009

Ibalizumab (HIV-Infektion) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-82
Version: 1.1
Stand: 22.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.09.2020

Interne Auftragsnummer

A20-82

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

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Gertrud Egger
- Christopher Kunigkeit
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Dorothea Sow
- Sibylle Sturtz

Schlagwörter: Ibalizumab, HIV-1, Nutzenbewertung, NCT02707861, NCT02475629, NCT00089700

Keywords: Ibalizumab, HIV-1, Benefit Assessment, NCT02707861, NCT02475629, NCT00089700

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
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	18
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	18
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	18
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1 Behandlungsdauer	23
3.2.2 Verbrauch	23
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	24
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6 Versorgungsanteile	25
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	26
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	26

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28
5	Literatur	29
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien.....	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibalizumab	3
Tabelle 3: Ibalizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibalizumab	8
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT	10
Tabelle 6: Ibalizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 7: Ibalizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	26
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	27
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT	32
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in vom pU vorgelegten Studien — RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vom pU eingeschlossene Daten für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien	13
Abbildung 2: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom (erworbenes Immunschwächesyndrom)
ART	antiretrovirale Therapie
COHERE	Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIV-2	humanes Immundefizienzvirus Typ 2
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRTI	nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OBT	optimierte Basistherapie
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)
UE	unerwünschtes Ereignis

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 Ibalizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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	▪ 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	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen 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.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 27.11.2020. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Die Angabe zur Zulassung des ersten Verstärkers war nicht korrekt und wurde daher gelöscht.

Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf das Fazit der 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 Ibalizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab 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, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibalizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 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 Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da zu Ibalizumab keine Daten aus vergleichenden Studien vorliegen, sucht der pU nach weiteren Untersuchungen, die einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ermöglichen. Die Suche des pU ergab für die Intervention die nicht vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311 und für die Vergleichstherapie die RCT TNX-355.03. Der vom pU vorgelegte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Studienpool des pU

Studien mit der Intervention

Studie TMB-301

Die Studie TMB-301 ist eine 25-wöchige, 1-armige Studie zu Ibalizumab in Kombination mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie (OBT). In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen, die mindestens 6 Monate eine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten haben und 8 Wochen vor dem Screening mit einer stabilen, aktiven ART behandelt wurden. Die multiresistente HIV-1-Infektion wurde definiert als Viruslast > 1000 Kopien/ml sowie nachgewiesene Resistenz gegenüber jeweils mindestens einem Medikament aus 3 ART-Klassen (Drei-Klassen-Resistenz). Insgesamt wurden in die Studie 40 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die die Studie TMB-301 abgeschlossen hatten, konnten ihre Behandlung mit Ibalizumab + OBT in der Extensionsstudie TMB-311 (Kohorte 1) fortsetzen.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung von Ibalizumab entspricht der Fachinformation. Die OBT wurde nach Wahl der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes auf Grundlage der Therapiegeschichte und der Testergebnisse zur Virusresistenz zusammengestellt.

Primärer Endpunkt der Studie TMB-301 war die Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ von Tag 7 bis Tag 14.

Studie TMB-311

Die Studie TMB-311 ist eine 2-armige Parallelgruppenstudie zu Ibalizumab + OBT. In beide Studienkohorten wurden mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen. Die Definition einer multiresistenten Erkrankung entsprach der in der Studie TMB-301. In Kohorte 1 wurden insgesamt 41 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Ibalizumab bereits z. B. in anderen Studien erhalten hatten. In dieser Kohorte wurde die Behandlung mit der bereits bestehenden Dosierung von Ibalizumab und der patientenindividuellen OBT fortgesetzt. In die Kohorte 2 wurden 38 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor noch nicht mit Ibalizumab behandelt wurden. Diese erhielten Ibalizumab zusammen mit der patientenindividuellen OBT gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Primäre Endpunkte der Studie TMB-311 waren die Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ an Tag 7 (nur Kohorte 2) und unerwünschte Ereignisse.

Studie mit der Vergleichstherapie

Studie TNX-355.03

Die Studie TNX-355.03 ist eine doppelblinde, 3-armige RCT zum Vergleich von 2 Dosierungen von Ibalizumab + OBT mit Placebo + OBT. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die kumulativ mindestens 6 Monate mit einer hochaktiven ART behandelt wurden. Eine nachgewiesene Resistenz gegenüber bestimmten, antiretroviralen Wirkstoffklassen war für den Einschluss in die Studie TNX-355.03 nicht notwendig. Insgesamt wurden 82 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und nach der Zusammenstellung der patientenindividuellen OBT in einem Verhältnis von 1:1:1 auf folgende Studienarme randomisiert zugeteilt:

- Arm A: wöchentlich abwechselnd 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo für die ersten 9 Dosen; dann 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen + OBT (N = 28)
- Arm B: wöchentlich 10 mg/kg Ibalizumab für die ersten 9 Dosen; dann 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen + OBT (N = 27)
- Placeboarm: wöchentlich Placebo für die ersten 9 Dosen; dann Placebo alle 2 Wochen + OBT (N = 27)

Die in den Ibalizumabarmen (Arm A und B) eingesetzten Therapieregime entsprechen nicht den Vorgaben der Fachinformation. Daher zieht der pU für den Vergleich einzelner Arme ausschließlich den Placeboarm aufseiten der Vergleichstherapie heran. Die verblindete Behandlungsdauer betrug mindestens 16 bis maximal 48 Wochen bzw. bis Therapieversagen. Bei nachgewiesenem Therapieversagen konnten Patientinnen und Patienten aus allen Studienarmen auf die unverblindete Behandlung mit einer neuen OBT und Ibalizumab (15 mg/kg; alle 2 Wochen) wechseln. Nach 48-wöchiger Behandlung mit der Studienmedikation wurden die Patientinnen und Patienten, sowie der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin entblindet. Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm, die bis zum Abschluss der doppelblinden Periode Placebo erhalten hatten, konnten in der unverblindeten Phase zu einer Behandlung mit Ibalizumab + OBT wechseln. Insgesamt hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, die Behandlung mit Ibalizumab bis Woche 216 fortzusetzen.

Primärer Endpunkt der Studie TNX-355.03 war die mittlere Veränderung der HIV-1-RNA-Konzentration zu Woche 24.

Vom pU für den vorgelegten Vergleich eingeschlossene Daten

Für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien addiert der pU auf der Interventionsseite die Studienergebnisse aus der Studie TMB-301 und der Studie TMB-311, Kohorte 1 und 2, wobei aus der Kohorte 1 ausschließlich Daten von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie TMB-301 behandelt wurden, berücksichtigt werden. Auf der Vergleichsseite schließt der pU Studienergebnisse aus dem Placeboarm der RCT TNX-355.03 ein.

Um das vorliegende Anwendungsgebiet abzubilden selektiert der pU aus den einzelnen Armen der Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 jeweils eine Teilpopulation mit einem Gesamt-Suszeptibilitäts-Score ≤ 2 . Somit schließt er aus den einzelnen Studienarmen Patientinnen und Patienten ein, die eine Virusempfindlichkeit für maximal 2 antiretrovirale Wirkstoffe (neben Ibalizumab) jeglicher Wirkstoffklasse aufweisen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie TNX-355.03 nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe ist im Vergleichsarm der Studie TNX-355.03 nicht umgesetzt. Dies ist darin begründet, dass die Studie TNX-355.03 vor etwa 15 Jahren, zwischen 2004 und 2006 durchgeführt wurde und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein kleiner Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen wurden erst nach der Studie zugelassen. Beispielsweise wurde im Jahr 2007 mit Raltegravir der erste Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Integrase-Inhibitoren zugelassen. Auch stand nach 2006 eine Vielzahl neuer Wirkstoffe aus bereits bestehenden Wirkstoffklassen zur Verfügung. Außerdem ist seit 2011 zur Verbesserung der Therapieadhärenz der Einsatz von verschiedenen Kombinationspräparaten möglich. Diese Studie ist nicht geeignet den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen ART, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.

Davon unabhängig sind die Ergebnisse der vorgelegten Studien auch aus anderen Gründen nicht interpretierbar. In den Interventionsstudien TMB-301 und TMB-311 erhielten relevante Anteile von Patientinnen und Patienten nicht zugelassene Wirkstoffe als Bestandteil der OBT. Auf der Seite der Vergleichstherapie wechselten insgesamt 70 % der Patientinnen und Patienten aus der vom pU berücksichtigten Teilpopulation zwischen Woche 16 und 48 ihre Behandlung von Placebo + OBT zu einer nicht zulassungskonformen Behandlung mit Ibalizumab + OBT.

Für die Bewertung von Ibalizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibalizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Ibalizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab 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, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibalizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 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:

- Studienlisten zu Ibalizumab (Stand zum 01.07.2020)
- bibliografische Recherche zu Ibalizumab (letzte Suche am 15.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ibalizumab (letzte Suche am 09.07.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ibalizumab (letzte Suche am 09.07.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.06.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.07.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.07.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ibalizumab (letzte Suche am 04.09.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da zu Ibalizumab keine Daten aus vergleichenden Studien vorliegen, sucht der pU nach weiteren Untersuchungen, die einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ermöglichen. Die Suche des pU ergab für die Intervention die nicht vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311 und für die Vergleichstherapie die RCT TNX-355.03. Der Studienpool des pU ist in Tabelle 5 dargestellt.

Die in Modul 4 A dargestellten Suchstrategien für die Vergleichstherapie sind jedoch nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, da die Auswahl der Suchbegriffe beispielsweise die Suche in Studienregistern stark eingeschränkt hat. So wurde aufgrund der eingeschränkten Suchstrategie die vom pU eingeschlossene Studie TNX-355.03 in Studienregistern mit der Suche zur Vergleichstherapie nicht identifiziert. Da der vom pU auf Grundlage der identifizierten Studien durchgeführte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien für die Ableitung des Zusatznutzens von Ibalizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, wurde auf die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für weitere Untersuchungen verzichtet.

Im Folgenden wird das Vorgehen des pU beschrieben und die fehlende Eignung des vorgelegten Vergleichs begründet.

Studienpool des pU

Die vom pU eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studien mit Intervention						
TMB-301	ja	ja	nein	nein ^c	ja [2,3]	ja [4]
TMB-311	ja	ja	nein	nein ^c	ja [5]	nein
Studien mit Vergleichstherapie						
TNX-355.03	ja	ja	nein	nein ^c	ja [6]	nein
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.</p> <p>OBT: optimierte Basistherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

Die Charakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien sowie die darin eingesetzten Interventionen sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt.

Studien mit der Intervention

Studie TMB-301

Die Studie TMB-301 ist eine 25-wöchige, 1-armige Studie zu Ibalizumab in Kombination mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie (OBT), die zwischen 2015 und 2016 durchgeführt wurde.

In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen, die mindestens 6 Monate eine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten haben und 8 Wochen vor dem Screening mit einer stabilen, aktiven ART behandelt wurden. Die multiresistente HIV-1-Infektion wurde definiert als Viruslast > 1000 Kopien/ml sowie nachgewiesene Resistenz gegenüber jeweils mindestens einem Medikament aus 3 ART-Klassen (Drei-Klassen-Resistenz). Angaben, um welche Wirkstoffklassen es sich handelt, liegen in Modul 4 A nicht vor. Zudem sollte zum Screening eine vollständige Virussensibilität gegenüber mindestens einem antiretroviralen Wirkstoff außer Ibalizumab vorliegen. Insgesamt wurden in die Studie 40 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Die Studie TMB-301 bestand aus 3 Perioden: Kontrollperiode, Monotherapieperiode und Erhaltungsperiode. In der Kontrollperiode (Tage 0 bis 6) wurden die Patientinnen und Patienten unter der versagenden Therapie überwacht bzw. erhielten keine Therapie, wenn die versagende Therapie innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening abgebrochen wurde. In der

Monotherapieperiode (Tage 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). In der Erhaltungsperiode (Tag 14 bis Woche 25) wurden die patientenindividuelle OBT ab Tag 14 und anschließend ab Tag 21 die Erhaltungsdosis von Ibalizumab (800 mg alle 2 Wochen) verabreicht. Patientinnen und Patienten, die die Studie TMB-301 abgeschlossen hatten, konnten ihre Behandlung mit Ibalizumab + OBT in der Extensionsstudie TMB-311 (Kohorte 1) fortsetzen. Insgesamt haben 31 Patientinnen und Patienten die Studie TMB-301 abgeschlossen und 27 Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Ibalizumab in der Studie TMB-311 fortgesetzt.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung von Ibalizumab entspricht der Fachinformation [7]. Die OBT wurde nach Wahl der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes auf Grundlage der Therapiegeschichte und der Testergebnisse zur Virusresistenz zusammengestellt. Insgesamt entspricht die in der Studie TMB-301 in den ersten 14 Tagen eingesetzte Behandlung nicht den Empfehlungen der Leitlinien. Weder die Fortsetzung einer versagenden Therapie [8] oder eine Therapieunterbrechung bei Therapieversagen [8,9] noch die Kombination einer versagenden Therapie mit einem aktiven Wirkstoff (Ibalizumab) [10,11] ist adäquat. Ein solches Vorgehen birgt vielmehr das Risiko der weiteren Akkumulation von Resistenzmutationen [8]. Ob und wie sich dieses Vorgehen auf die Studienergebnisse auswirkt, lässt sich nicht abschätzen. Es ist aber insofern ohne weitere Konsequenz, da der vorgelegte Vergleich für die Bewertung aus anderen Gründen nicht relevant ist (siehe unten).

Primärer Endpunkt der Studie TMB-301 war die Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ von Tag 7 bis Tag 14.

Studie TMB-311

Die Studie TMB-311 ist eine 2-armige Parallelgruppenstudie zu Ibalizumab + OBT, die zwischen 2016 und 2018 durchgeführt wurde.

In beide Studienkohorten wurden mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen. Die Definition einer multiresistenten Erkrankung entsprach der in der Studie TMB-301. In Kohorte 1 wurden insgesamt 41 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Ibalizumab bereits z. B. in anderen Studien erhalten hatten: 27 aus der Studie TMB-301, 12 aus der Studie TMB-202 (Phase-2b-Studie mit nicht zulassungskonformer Dosierung von Ibalizumab) und 2 Off-label vorbehandelte Patientinnen und Patienten. In dieser Kohorte wurde die Behandlung mit der bereits bestehenden Dosierung von Ibalizumab und der patientenindividuellen OBT fortgesetzt. In die Kohorte 2 wurden 38 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor noch nicht mit Ibalizumab behandelt wurden. Diese erhielten Ibalizumab zusammen mit der patientenindividuellen OBT gemäß den Vorgaben der Fachinformation [7].

Die für 144 Wochen geplante Studie TMB-311 wurde nach 110 Wochen abgebrochen, nachdem Ibalizumab durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurde.

Primäre Endpunkte der Studie TMB-311 waren die Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ an Tag 7 (nur Kohorte 2) und unerwünschte Ereignisse.

Studie mit der Vergleichstherapie

Studie TNX-355.03

Die Studie TNX-355.03 ist eine doppelblinde, 3-armige RCT zum Vergleich von 2 Dosierungen von Ibalizumab + OBT mit Placebo + OBT, die zwischen 2004 und 2006 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die kumulativ mindestens 6 Monate mit einer hochaktiven ART behandelt wurden. Eine antiretrovirale Vorbehandlung musste Wirkstoffe aus den Klassen der nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Protease-Inhibitoren (PI) umfassen. Eine antiretrovirale Vorbehandlung mit Fusions- / Entry-Inhibitoren war vor Studieneinschluss nicht erlaubt. Des Weiteren mussten Patientinnen und Patienten 8 Wochen vor Randomisierung eine stabile HIV-1-RNA-Konzentration $\geq 10\,000$ Kopien/ml unter Verabreichung einer stabilen, hochaktiven ART (mindestens 4 Wochen vor dem Screening) aufweisen. Eine nachgewiesene Resistenz gegenüber bestimmten, antiretroviralen Wirkstoffklassen war für den Einschluss in die Studie TNX-355.03 nicht notwendig.

Die OBT wurde auf Grundlage der Vorbehandlung und der Testergebnisse zur Virusresistenz nach Wahl der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes zusammengestellt. Für den Studieneinschluss mussten Patientinnen und Patienten zum Screening eine vollständige Virussensibilität gegenüber mindestens einem antiretroviralen Wirkstoff außer Ibalizumab aufweisen.

Insgesamt wurden 82 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und nach der Zusammenstellung der patientenindividuellen OBT in einem Verhältnis von 1:1:1 auf folgende Studienarme randomisiert zugeteilt:

- Arm A: wöchentlich abwechselnd 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo für die ersten 9 Dosen; dann 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen + OBT (N = 28)
- Arm B: wöchentlich 10 mg/kg Ibalizumab für die ersten 9 Dosen; dann 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen + OBT (N = 27)
- Placeboarm: wöchentlich Placebo für die ersten 9 Dosen; dann Placebo alle 2 Wochen + OBT (N = 27)

Die in den Ibalizumabarmen (Arm A und B) eingesetzten Therapieregime entsprechen nicht den Vorgaben der Fachinformation [7]. Daher zieht der pU für den Vergleich einzelner Arme ausschließlich den Placeboarm aufseiten der Vergleichstherapie heran.

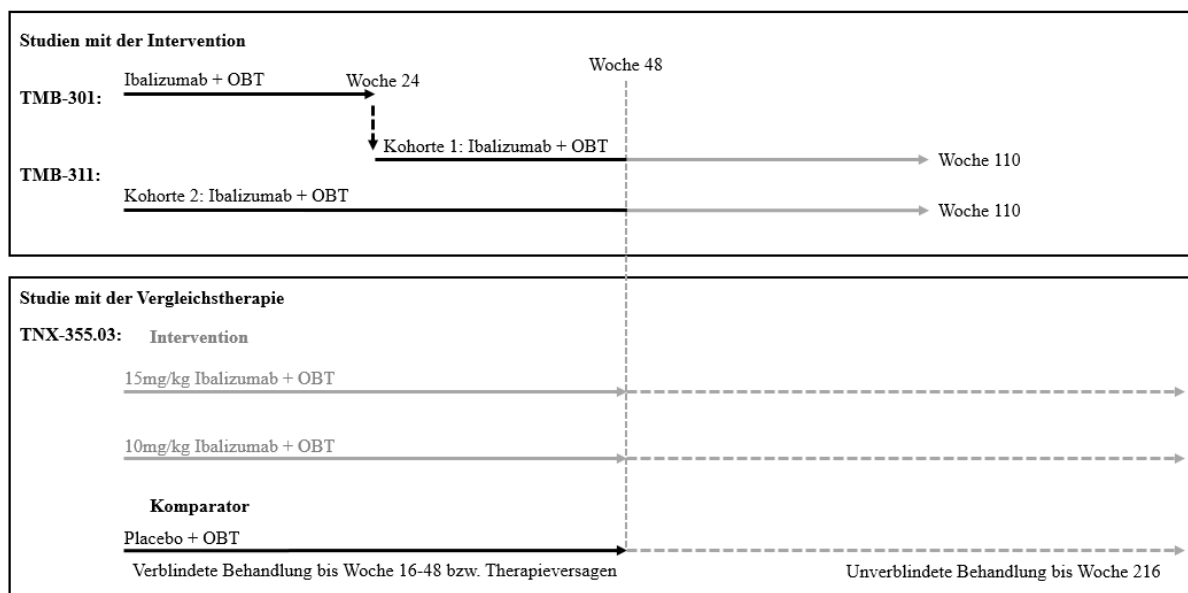
Die verblindete Behandlungsdauer betrug mindestens 16 bis maximal 48 Wochen bzw. bis Therapieversagen. Das Therapieversagen wurde definiert als fehlende Reduktion der Viruslast um mindestens $0,5 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert bei 2 aufeinanderfolgenden, protokolldefinierten Untersuchungen ab Woche 12. Bei nachgewiesenem Therapieversagen

konnten Patientinnen und Patienten aus allen Studienarmen auf die unverblindete Behandlung mit einer neuen OBT und Ibalizumab (15 mg/kg; alle 2 Wochen) wechseln. Nach einem 2. nachgewiesenen Therapieversagen wurde die Behandlung in der Studie TNX-355.03 beendet. Nach 48-wöchiger Behandlung mit der Studienmedikation wurden die Patientinnen und Patienten, sowie die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt entblindet. Patientinnen und Patienten aus den Interventionsarmen (Arm A und B), die zu Woche 48 einen klinischen Nutzen von Ibalizumab erzielten (definiert als Erreichen bzw. Aufrechterhalten einer $\geq 0,5 \log_{10}$ Reduktion der HIV-1-RNA Viruslast gegenüber Baseline), bekamen die Möglichkeit, die Behandlung mit Ibalizumab + OBT fortzusetzen. Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm, die bis zum Abschluss der doppelblinden Periode Placebo erhalten hatten, konnten in der unverblindeten Phase ebenfalls zu einer Behandlung mit Ibalizumab + OBT wechseln. Insgesamt hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, die Behandlung mit Ibalizumab bis Woche 216 fortzusetzen.

Primärer Endpunkt der Studie TNX-355.03 war die mittlere Veränderung der HIV-1-RNA-Konzentration zu Woche 24.

Vom pU für den vorgelegten Vergleich eingeschlossene Daten

Für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien addiert der pU auf der Interventionsseite die Studienergebnisse aus der Studie TMB-301 und der Studie TMB-311, Kohorte 1 und 2, wobei aus der Kohorte 1 ausschließlich Daten von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie TMB-301 behandelt wurden, berücksichtigt werden. Auf der Vergleichsseite schließt der pU Studienergebnisse aus dem Placeboarm der RCT TNX-355.03 ein (eingeschlossene Studienarme sind in Abbildung 1 schwarz dargestellt).



OBT: optimierte Basistherapie

Abbildung 1: Vom pU eingeschlossene Daten für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Um das vorliegende Anwendungsgebiet abzubilden selektiert der pU aus den einzelnen Armen der Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 jeweils eine Teilpopulation mit einem Gesamt-Suszeptibilitäts-Score ≤ 2 . Somit schließt er aus den einzelnen Studienarmen Patientinnen und Patienten ein, die eine Virusempfindlichkeit für maximal 2 antiretrovirale Wirkstoffe (neben Ibalizumab) jeglicher Wirkstoffklasse aufweisen.

Auf der Seite der Intervention umfasst diese Teilpopulation insgesamt 67 Patientinnen und Patienten, die sich wie folgt zusammensetzt:

- 35 Patientinnen und Patienten aus der Studie TMB-301, davon wurden
 - 25 Patientinnen und Patienten 24 Wochen in der Studie TMB-301 und weiter bis zum Studienende oder Studienabbruch in der Studie TMB-311 (Kohorte 1) beobachtet
 - 10 Patientinnen und Patienten maximal 24 Wochen in der Studie TMB-301 beobachtet
- 32 Patientinnen und Patienten aus der Studie TMB-311, Kohorte 2

Auf der Seite der Vergleichstherapie umfasst diese Teilpopulation insgesamt 20 Patientinnen und Patienten.

Im vorgelegten Vergleich legt der pU für den Wirksamkeitsendpunkt virologisches Ansprechen Auswertungen zu Woche 48 vor. Für Patientinnen und Patienten, die maximal 24 Wochen in der Studie TMB-301 beobachtet wurden oder für die aus anderen Gründen keine Werte bis Woche 48 vorliegen, nimmt der pU bei der Auswertung eine Ersetzung fehlender Werte vor, wobei diese Patientinnen und Patienten als Non-Responder gewertet wurden. In die Auswertung von Endpunkten zu Nebenwirkungen schließt der pU patientenindividuelle Daten zum jeweils längst verfügbaren Zeitpunkt ein.

Bewertung der vom pU selektierten Teilpopulation

In den Interventionsstudien TMB-301 und TMB-311 wurden Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Resistenz gegenüber jeweils mindestens einem Medikament aus 3 ART-Klassen eingeschlossen. Dabei liegen in Modul 4 A keine Angaben vor, um welche Wirkstoffklassen es sich handelt. Dagegen definieren Leitlinien die multiresistente HIV-Infektion als das Vorliegen einer Resistenz gegenüber mindestens einem Wirkstoff aus folgenden Wirkstoffklassen: NRTI, NNRTI und PI [11,12]. In der Vergleichsstudie TNX-355.03 war eine nachgewiesene Resistenz gegenüber bestimmten, antiretroviralen Wirkstoffklassen für den Einschluss in die Studie nicht notwendig. Wie viele Patientinnen und Patienten, die in den Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 eingeschlossen wurden, keine multiresistente HIV-1-Infektion gemäß der Definition der Leitlinien aufweisen, kann anhand vorliegender Angaben nicht geprüft werden.

Weiterhin selektiert der pU auf beiden Seiten des Vergleichs Patientinnen und Patienten mit einem Gesamt-Suszeptibilitäts-Score ≤ 2 , ebenfalls ohne Einschränkung auf bestimmte

Wirkstoffklassen. Die Wahl seines Selektionskriteriums begründet er mit nationalen und internationalen Leitlinien, die für eine ART die Kombination aus mindestens 2, vorzugsweise 3 aktiven antiretroviralen Wirkstoffen empfehlen. Daraus schlussfolgert der pU, dass für die selektierten Patientinnen und Patienten, die eine Virussuszeptibilität für maximal 2 antiretrovirale Wirkstoffe aufweisen, die Zusammenstellung einer aktiven ART ohne Ibalizumab nicht möglich ist. Angaben dazu, ob für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Kombination aus 2 antiretroviralen Wirkstoffen mit dem Ziel einer vollständigen Virussuppression möglich wäre, liegen nicht vor. Es lässt sich daher nicht beurteilen, ob für diese Patientinnen und Patienten ohne Ibalizumab tatsächlich kein aktives antivirales Regime zusammengestellt werden konnte. Zudem empfehlen Leitlinien für Patientinnen und Patienten, bei denen kein vollständig supprimierendes, antiretrovirales Regime zusammengestellt werden kann, grundsätzlich eine Therapieoptimierung und eine Behandlung mit einer ART [8]. Diese sollte selbst bei unvollständiger Virussuppression fortgesetzt werden, um die Krankheitsprogression zu verlangsamen [11]. Dieses Vorgehen entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend kann anhand der vorliegenden Daten nicht bewertet werden, ob alle vom pU eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vorliegende Indikation abbilden, indem sie eine multiresistente HIV-Infektion aufweisen und für sie kein vollständig supprimierendes, antiretrovirales Regime zusammengestellt werden kann.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie TNX-355.03 nicht umgesetzt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe ist im Vergleichsarm der Studie TNX-355.03 nicht umgesetzt. Dies ist darin begründet, dass die Studie TNX-355.03 vor etwa 15 Jahren, zwischen 2004 und 2006 durchgeführt wurde und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein kleiner Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen [8,9,11] wurden erst nach der Studie zugelassen. Beispielsweise wurde im Jahr 2007 mit Raltegravir der erste Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Integrase-Inhibitoren zugelassen. Auch stand nach 2006 eine Vielzahl neuer Wirkstoffe aus bereits bestehenden Wirkstoffklassen zur Verfügung. Außerdem ist seit 2011 zur Verbesserung der Therapieadhärenz der Einsatz von verschiedenen Kombinationspräparaten möglich [13,14]. Diese Studie ist nicht geeignet den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen ART, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.

Behandlungswechsel von Placebo auf eine nicht zulassungskonforme Ibalizumab-Dosierung auf der Seite der Vergleichstherapie

In der Studie TNX-355.03 war bei nachgewiesenem virologischen Versagen ein Behandlungswechsel aus dem Placebo + OBT-Arm in den Ibalizumab + OBT-Arm (Arm A), in dem eine nicht zulassungskonforme Dosierung von Ibalizumab eingesetzt wurde, gestattet.

Insgesamt wechselten 70 % der Patientinnen und Patienten aus der vom pU berücksichtigten Teilpopulation zwischen Woche 16 und 48 ihre Studienbehandlung. Angaben zum genauen Zeitpunkt des Behandlungswechsels liegen nicht vor. Aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit einem Behandlungswechsel sowie des wahrscheinlich frühen Zeitpunkts des Wechsels, sind die Ergebnisse zur in der Studie TNX-355.03 eingesetzten Vergleichstherapie auch aus diesem Grund nicht sinnvoll interpretierbar.

Nicht zugelassene Wirkstoffe als Bestandteil der optimierten Basistherapie auf Seite der Intervention

In der Interventionsstudie TMB-301 war der nicht zugelassene Wirkstoff Fostemsavir als Teil der patientenindividuellen OBT erlaubt. Auch in der Studie TMB-311 durften Patientinnen und Patienten nicht zugelassene Wirkstoffe, wie Fostemsavir, Cabotegravir und PRO140 im Rahmen der OBT erhalten. Anhand der Angaben im Modul 4 A wird angenommen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation einen nicht zugelassenen Wirkstoff im Rahmen der OBT erhalten hat. In Modul 4 A gibt der pU an, dass in der Studie TMB-301 51,4 % sowie in der Studie TMB-311 56 % in Kohorte 1 und 25 % in Kohorte 2 der Patientinnen und Patienten ein nicht näher erläutertes Prüfpräparat als Teil der OBT benötigten. Genaue Angaben zur Zusammensetzung der jeweiligen OBT in den Studien liegen nicht vor. Insgesamt ist unklar, inwiefern die vorliegenden Studienergebnisse auf die Intervention oder auf andere eingesetzte, nicht zugelassene Wirkstoffe zurückzuführen sind.

Ergebnisse zum virologischen Ansprechen im Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Aussagen zum Zusatznutzen basierend auf einem Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien sind allenfalls bei Vorliegen sehr großer Effekte möglich [15]. Dies sieht der pU für den Endpunkt virologisches Ansprechen als erfüllt. Da die vom pU herangezogene Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Therapie entspricht, ist die Größe der in der Studie beobachteten Effekte jedoch nicht interpretierbar. Ungeachtet dessen stellt das virologische Ansprechen keinen direkt patientenrelevanten Endpunkt, sondern einen Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt AIDS definierende Ereignisse dar. Dieser Endpunkt wurde in den eingeschlossenen Studien direkt erhoben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist der vom pU vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht geeignet, den Zusatznutzen von Ibalizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Somit liegen für die vorliegende Bewertung insgesamt keine geeigneten Daten vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Ibalizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus

ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibalizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Ibalizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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.

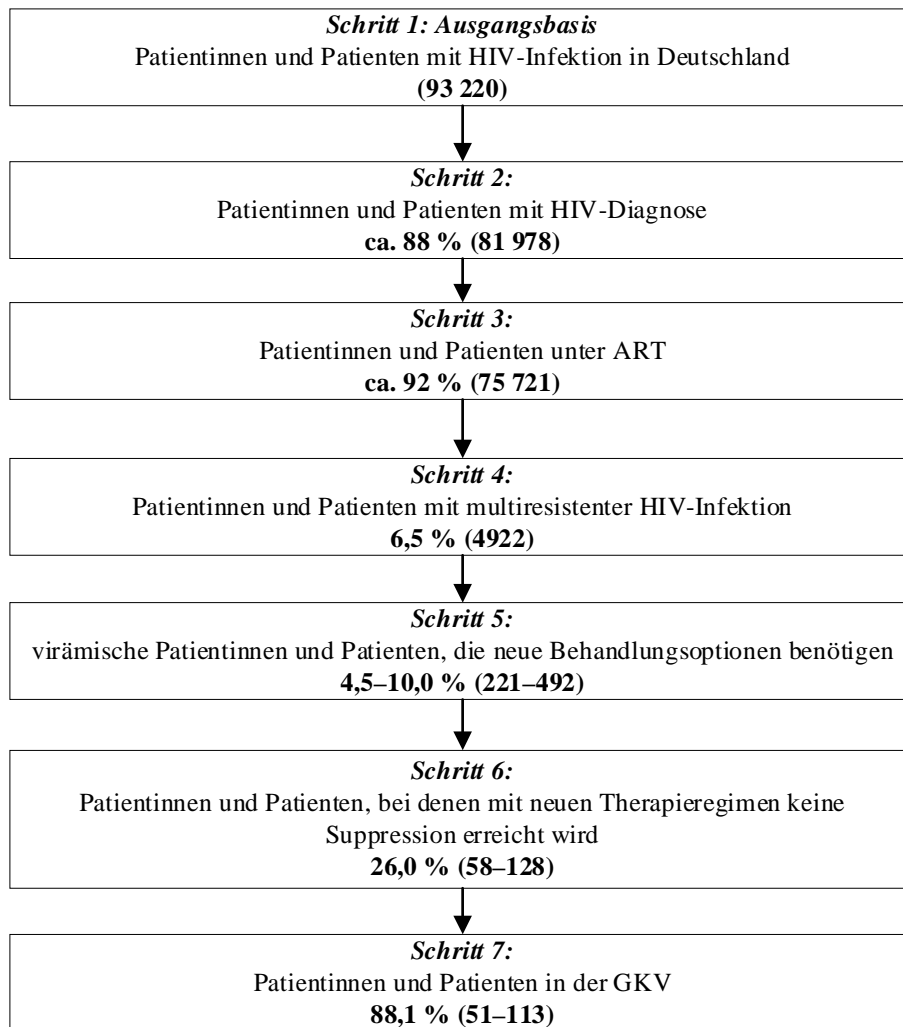
Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ibalizumab [7] als Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stellen Arzneimittelresistenzen eines der Schlüsselprobleme bei der Behandlung von HIV-1-Langzeitinfizierten dar. Es besteht laut pU ein dringender Bedarf an neuen antiretroviralen Medikamenten mit genau umschriebenen Wirkmechanismen, um wirksame Therapieregime für Patientinnen und Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion und Versagen der aktuellen antiretroviralen Behandlung zusammenzustellen.

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 2 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 2: Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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

Als Ausgangsbasis schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2020 mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben. Hierfür verweist der pU auf Angaben aus dem Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) vom November 2019 [16]. Dieser Quelle entnimmt er sowohl die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Ende 2018 mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben (87 900), als auch die Schätzungen für die Anzahl der HIV-Erstdiagnosen (3100) und für die Anzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten (440) im gleichen Jahr. Unter der Annahme einer konstanten Zunahme von 2660 (= 3100 – 440) Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion pro Jahr schätzt der pU für das Jahr 2020 eine Anzahl von 93 220 Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion in Deutschland. Laut pU beruht die Anzahl der HIV-Infizierten in Deutschland in der Regel auf Patientinnen und

Patienten mit HIV-1-Infektion, weshalb er keine zusätzliche Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion vornimmt. In diesem Zusammenhang verweist der pU auf eine Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zur Anzahl der gemeldeten HIV-2-Infektionen in den Jahren 2001 bis 2020 [17].

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 [16] einen Anteilswert in Höhe von ca. 88 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die Ende 2018 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 81 978 Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose im Jahr 2020.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten unter ART

Da Ibalizumab laut pU nicht für die Anwendung bei therapie-naiven 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 [16] heran und berechnet aus den darin enthaltenen Angaben einen Anteilswert von ca. 92 % 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 75 721 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 [18]. Bei dieser Studie handelt es sich seiner Aussage nach um eine prospektive Kohortenstudie mit mehr als 22 000 Patientinnen und Patienten, die in 100 Krankenhäusern in 35 europäischen Ländern sowie in Israel und Argentinien durchgeführt wird. 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, Integrase-Inhibitoren [INIs], sonstige) eine Aktivität prognostiziert wird. Den Anteilswert überträgt der pU auf den vorherigen Schritt und berechnet somit eine Anzahl von 4922 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. [19] 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 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 221 bis 492 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) [20,21]. Übertragen auf den vorherigen Schritt schätzt der pU somit eine Spanne von 58 bis 128 behandelten Patientinnen und Patienten mit TCVF, bei denen mit neuen Therapieregimen keine Suppression erreicht werden kann.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % [22] ermittelt der pU eine Anzahl von 51 bis 113 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch insgesamt nachvollziehbar, jedoch zum Teil mit methodischen Schwächen versehen. Im Folgenden werden die maßgeblichen kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

Zu Schritt 2

Der pU überträgt 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. [19] 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. Daher führt sein Vorgehen tendenziell zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Zu Schritt 6

In das vom pU herangezogene PRESTIGIO-Register werden ausschließlich Patientinnen und Patienten in Italien eingeschlossen [20]. Die Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher mit Unsicherheit versehen.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist für die vom pU geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund des Vorgehens in Schritt 5 von einer Unterschätzung auszugehen. Zusätzlich ist auf weitere Unsicherheiten in den einzelnen Schritten hinzuweisen.

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 5 Jahre. Dabei geht er weiterhin von einer Zunahme der Prävalenz um 2660 Patientinnen und Patienten pro Jahr aus. Für das Jahr 2025 schätzt er somit eine Anzahl von 106 520 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 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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 Ibalizumab 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 sowohl für die ART, die in Kombination mit Ibalizumab gegeben wird, als auch für die patientenindividuelle ART im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie beispielhafte Angaben zu den Jahrestherapiekosten für

- Darunavir + Ritonavir + Nevirapin als kostengünstige Kombinationstherapie und
- Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir als kostenintensive Kombinationstherapie.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten macht der pU teilweise Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu Folgejahren dargestellt und bewertet. Der Grund hierfür ist, dass es sich bei einer Infektion mit dem HIV-1 um eine chronische Erkrankung handelt und den Fachinformationen [7,23-30] keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist und somit von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [7,23-30]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Laut pU wird Ibalizumab 1-mal alle 2 Wochen verabreicht. Der pU rundet die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf 26 Behandlungstage ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [7,23-30].

Für Ibalizumab ist der vom pU angegebene Jahresverbrauch unter der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung im Umfang von 26 Behandlungstagen pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel.

Für die weiteren Wirkstoffe ist der angegebene Jahresverbrauch jeweils plausibel.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ibalizumab geben den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der weiteren antiretroviralen Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder.

Der pU berücksichtigt dabei den seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [31]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Ibalizumab Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) [32] für eine Infusionstherapie über mindestens 60 Minuten an (EBM-Ziffer 02101). Laut Fachinformation [7] 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 Nevirapin ist gemäß Fachinformation [29] die Leberfunktion regelmäßig zu überprüfen. Hierfür setzt der pU keine Kosten 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 9 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Ibalizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 122 133,42 € pro Patientin bzw. Patient. Diese beinhalten sowohl Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unter Berücksichtigung der vom pU angenommenen Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel. Bei Berechnung auf Grundlage von 365 Tagen (entspricht 26,1 Behandlungstagen) pro Jahr ergeben sich höhere Arzneimittelkosten und höhere Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können auch geringer ausfallen als vom pU angegeben.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die weiteren Wirkstoffe der ART in Kombination mit Ibalizumab bzw. als zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Für die vom pU gewählten Wirkstoffe sind die Arzneimittelkosten plausibel. Für Nevirapin fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. 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 Ibalizumab sowie die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie von den Angaben des pU abweichen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile bzw. deren Veränderungen nicht möglich ist. Die Kontraindikationen von Ibalizumab stellt der pU korrekt gemäß Fachinformation [7] dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Ibalizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: 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
Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln	Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	51–113	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 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Ibalizumab	Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	119 796,04	471,38	1846,00	122 113,42	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind unter Berücksichtigung der vom pU angenommenen Anzahl an Behandlungstagen (siehe Abschnitt 3.2.1) plausibel. Bei Berechnung auf Grundlage von 365 Tagen (entspricht 26,1 Behandlungstagen) pro Jahr ergeben sich höhere Arzneimittelkosten und höhere Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können auch geringer ausfallen als vom pU angegeben.
+ andere antiretrovirale Arzneimittel ^b	Regime zusammengestellt werden kann	8449,53–62 090,52	0	0	8449,53–62 090,52	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU herangezogenen Wirkstoffe plausibel. Für Nevirapin vernachlässigt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Aufgrund der patientenindividuellen Vorbehandlung und Resistenzbildungen können die Kosten jedoch abweichen.
patientenindividuelle ART ^b		8449,53–62 090,52	0	0	8449,53–62 090,52	
<p>a. Angaben des pU. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten beruhen auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>b. Der pU macht beispielhaft Angaben zu Darunavir + Ritonavir + Nevirapin als kostengünstige Kombinationstherapie und Fosamprenavir + Abacavir + Etravirin + Dolutegravir + Enfuvirtid + Ritonavir als kostenintensive Kombinationstherapie.</p> <p>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.

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

Informationen zum Risikomanagementplan (RMP)

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

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

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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. TaiMed Biologics. Ibalizumab plus optimized background regimen in patient with multi-drug resistant HIV: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475629>.
3. TaiMed Biologics. Ibalizumab plus optimized background regimen in patient with multi-drug resistant HIV: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.03.2020 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02475629>.
4. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. N Engl J Med 2018; 379(7): 645-654.
5. TaiMed Biologics. Ibalizumab plus optimized background regimen in treatment-experienced patients with multi-drug resistant HIV-1: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.11.2018 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707861>.
6. Tanox. TNX-355 with optimized background therapy (OBT) in treatment-experienced subjects with HIV-1: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.06.2005 [Zugriff: 10.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089700>.
7. Theratechnologies. Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion; Version 9 [online]. 03.09.2020 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>.
9. European Aids Clinical Society. Guidelines: version 10.1 [online]. 10.2020 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf.
10. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2018; 320(4): 379-396.

11. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV [online]. 18.12.2019 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.
12. Laura Waters, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, Churchill D et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) [online]. 08.2016 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgiI/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
13. 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.
14. Maeda K, Das D, Kobayakawa T, Tamamura H, Takeuchi H. Discovery and development of anti-HIV therapeutic agents: progress towards improved HIV medication. *Curr Top Med Chem* 2019; 19(18): 1621-1649.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-6-0.pdf>.
16. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Bulletin Nr. 46. 2019. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?__blob=publicationFile.
17. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 [online]. URL: <https://survstat.rki.de>.
18. EuroSida-Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections. Prevalence and characteristics of HIV-1 positive heavily treatment experienced (HTE) individuals in the EuroSIDA cohort. 2019.
19. Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A, Gibb DM, Butler K, Costagliola D et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV Med* 2017; 18(3): 171-180.
20. Antonella C. Italian registry of HIV-1 infected patients with drug-resistant virus to reverse transcriptase inhibitors, integrase and viral protease (PRESTIGIO): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.09.2020 [Zugriff: 09.10.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04098315>.
21. Prestigio Register. Study report of the PRESTIGIO Registry: demographic, clinical, laboratory and virological. 2019.
22. GKV Spitzenverband. Gesetzliche Krankenversicherung [online]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2019_q2/300dpi_4/GKV-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent_300.jpg.

23. ViiV Healthcare. Ziagen 300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Heumann. Darunavir Heumann 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2020 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Roche. Fuzeon: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Janssen. INTELENCE 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. ViiV Healthcare. Telzir 700 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Hormosan. Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Mylan. Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2020 [Zugriff: 08.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2020 [online]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2020.pdf.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Intervention						
TMB-301	1-armig, offen	mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion	Ibalizumab + OBT (N = 40)	Kontrollperiode: Tag 0–Tag 6 Monotherapieperiode: Tag 7–Tag 13 Erhaltungsperiode: Tag 14–Woche 25	Puerto Rico, Taiwan, USA 06/2015–10/2016	primär: Anteil Patienten mit Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ von Tag 7 bis Tag 14 sekundär: Morbidität, UEs
TMB-311	2-armig, offen	mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion Kohorte 1 ^b : Patientinnen und Patienten mit einer aktuellen Behandlung mit Ibalizumab im Rahmen einer Studie Kohorte 2 ^c : Patientinnen und Patienten ohne Ibalizumab Vorbehandlung	Ibalizumab + OBT: Kohorte 1 (N = 41) Kohorte 2 (N = 38)	Screening: k. A. Behandlung: bis zu 144 Wochen ^d Beobachtung: k. A.	50 Zentren in den USA 01/2016–03/2018	primär: Anteil Patienten mit Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ an Tag 7 ^e , UEs sekundär: Morbidität

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Vergleichstherapie						
TNX-355.03	RCT, doppelblind, parallel	mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion	Ibalizumab + OBT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm A (n = 28): wöchentlich abwechselnd 15 mg/kg Ibalizumab + OBT und Placebo für die ersten 9 Dosen (Woche 8), dann 15 mg/kg Ibalizumab + OBT alle 2 Wochen ▪ Arm B (n = 27): wöchentlich 10 mg/kg Ibalizumab + OBT für die ersten 9 Dosen (Woche 8), dann 10 mg/kg Ibalizumab + OBT alle 2 Wochen Placebo + OBT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placeboarm (n = 27): wöchentlich Placebo + OBT für die ersten 9 Dosen (Woche 8), dann alle 2 Wochen 	Screening: k. A. Behandlung: bis zu 48 Wochen ^f Beobachtung: k. A.	Kanada, Puerto Rico, USA 03/2004–03/2006	primär: mittlere Veränderung der HIV-1-RNA-Werte zu Woche 24 sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Studien TMB-202 (n = 12) oder TMB-301 (n = 27) oder off-label (n = 2) Vorbehandlung mit Ibalizumab.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten wurden vor Studieneinschluss mit einer versagenden ART behandelt bzw. erhielten aufgrund von Therapieversagen keine antiretrovirale Behandlung.</p> <p>d. Die Studie wurde vorzeitig beendet (Woche 110) aufgrund der Zulassung von Ibalizumab durch die FDA. Geplanter Studienabschluss war 10/2018.</p> <p>e. nur Kohorte 2</p> <p>f. Nach Woche 48 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, für weitere 168 Wochen die Studie TNX-355.03 in der unverblindeten Phase fortzusetzen.</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; OBT: optimierte Basistherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in vom pU vorgelegten Studien — RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Studien mit Intervention		
TMB-301	Ibalizumab 2000 mg i. v. an Tag 7 ^a , dann ab Tag 21 800 mg i. v. alle 2 Wochen bis Woche 25 + OBT	–
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 Monate antiretrovirale Behandlung ▪ ≥ 8 Wochen vor Screening stabile antiretrovirale Behandlung bis Tag 14 oder in den vergangenen 8 Wochen Therapieversagen und ohne Therapie <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibalizumab ▪ jegliche Impfung innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn bis Tag 14 der Studie <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunmodulatorische Therapien (einschließlich Interferon), systemische Steroide oder systemische Chemotherapien innerhalb von 12 Wochen vor Studienbeginn ▪ Strahlentherapie 28 Tage vor der ersten bis zur letzten Dosis der Studienmedikation ▪ Mycophenolsäure, Hydroxyurea, Foscarnet 30 Tage vor Baseline bis Studienende 		
TMB-311	Kohorte 1 ^b : Ibalizumab 800 mg i. v. alle 2 Wochen oder 2000 mg i. v. alle 4 Wochen bis Woche 144 + OBT Kohorte 2: Ibalizumab 2000 mg i. v. an Tag 0, dann ab Tag 14 800 mg i. v. alle 2 Wochen bis Woche 144 + OBT ^c	–
<p>Erlaubte/nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung (Kohorte 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ entspricht der Studie TMB-301^d <p>Erlaubte Vorbehandlung (Kohorte 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 Monate antiretrovirale Behandlung <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung (Kohorte 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ibalizumab ▪ jegliche Impfung innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung (Kohorte 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunmodulatorische Therapien (einschließlich Interferon), systemische Steroide oder systemische Chemotherapien innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Strahlentherapie 28 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation 		
Studien mit Vergleichstherapie		
TNX-355.03	Arm A: Ibalizumab 15 mg/kg i. v. und Placebo i. v. wöchentlich abwechselnd für die ersten 9 Dosen (bis Woche 8), dann 15 mg/kg i. v. alle 2 Wochen + OBT ^e Arm B: Ibalizumab 10 mg/kg i. v. wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis Woche 8), dann 10 mg/kg i. v. alle 2 Wochen + OBT ^e	Placebo, i. v. wöchentlich für die ersten 9 Dosen (bis Woche 8), dann Placebo i. v. alle 2 Wochen + OBT ^e

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in vom pU vorgelegten Studien — RCT / Non-RCT, weitere Untersuchungen: Ibalizumab + OBT vs. Placebo + OBT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Drei-Klassen-Vorbehandlung ohne Mindestexposition gegenüber einer Klasse (NRTI, NNRTI, PI) ▪ hochaktive ART kumulativ für ≥ 6 Monate und stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor Screening ▪ Hepatitis-B-Immunglobulin oder i. v. Immunglobulin <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prüfpräparate zur Behandlung von HIV-1 innerhalb 30 Tage vor Randomisierung ▪ HIV-Impfungen ▪ Ibalizumab ▪ Impfungen innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung ▪ Fusions- / Entry-Inhibitoren ▪ monoklonale Antikörper <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunmodulatorische Therapien oder systemische Chemotherapien innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung 	
<p>a. Patientinnen und Patienten nahmen die vor der Studie bestehende ART trotz Therapieversagen weiter bzw. erhielten keine Behandlung nach Therapieversagen. An Tag 14 wurde die neue OBT nach Wahl des Prüfarztes eingeleitet und musste ≥ 1 Wirkstoff enthalten haben, auf den das Virus der Patientinnen und Patienten anspricht.</p> <p>b. Fortsetzung der in den Studien TMB-301 und TMB-202 bestehenden Ibalizumab-Dosis und OBT-Regime</p> <p>c. Die OBT wurde ab Tag 0 eingeleitet und musste ≥ 1 Wirkstoff enthalten, auf den das Virus der Patientinnen und Patienten anspricht.</p> <p>d. Nur für Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie TMB-301 behandelt wurden. Angaben zu Vor- und Begleitbehandlung von Patientinnen und Patienten mit vorheriger Behandlung in der Studie TMB-202 fehlen in Modul 4 A.</p> <p>e. OBT wurde von der Prüfarztin oder dem Prüfarzt vor Randomisierung aufgrund der Vorbehandlung und des Ergebnisses aus dem Resistenztest festgelegt. Die OBT konnte nicht zugelassene Arzneimittel (NRTI, NNRTI und PI) enthalten.</p>		
<p>ART: antiretrovirale Therapie; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; OBT: optimierte Basistherapie; PI: Protease-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		