

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

*Doravirin (Pifeltro®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                   | Seite    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>4</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                 | <b>6</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....                                                                             | 7        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                                                                     | 8        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....                                           | 9        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....                                                                           | 11       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....                                                        | 13       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 21       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                             | 24       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                     | 30       |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....                                                                                                               | 7     |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....                                                                                  | 7     |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                                                          | 7     |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                          | 8     |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                                                                                                             | 9     |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                       | 10    |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                                  | 11    |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                   | 17    |
| Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR gegenüber DTG auf Endpunktebene zu Woche 96.....                                                                                              | 18    |
| Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                 | 22    |
| Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 23    |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                                                 | 24    |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....                                                           | 24    |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                          | 25    |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....                   | 25    |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                             | 26    |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung                                                           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------|
| 3TC       | Lamivudin                                                           |
| ABC       | Abacavir                                                            |
| AIDS      | Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom) |
| ART       | Antiretrovirale Therapie                                            |
| ATC-Code  | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                            |
| CD4       | Cluster of Differentiation 4                                        |
| CYP       | Cytochrom-P450                                                      |
| DOR       | Doravirin                                                           |
| DRV/r     | Darunavir, geboostert mit Ritonavir                                 |
| DTG       | Dolutegravir                                                        |
| EFV       | Efavirenz                                                           |
| FDC       | Fixdosiskombination                                                 |
| FTC       | Emtricitabin                                                        |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss                                         |
| GKV       | Gesetzliche Krankenversicherung                                     |
| HIV(-1)   | Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1)                                 |
| INI       | Integrase-Inhibitor                                                 |
| IV        | Indirekter Vergleich                                                |
| KI        | Konfidenzintervall                                                  |
| MWD       | Mittelwertdifferenz                                                 |
| MedDRA    | Medical Dictionary for Regulatory Activities                        |
| NNRTI     | Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor               |
| NRTI      | Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor                  |
| OR        | Odds Ratio                                                          |
| PI        | Protease-Inhibitor                                                  |
| piT       | Patientenindividuelle Therapie                                      |
| RCT       | Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)    |
| RPV       | Rilpivirin                                                          |
| RR        | Relatives Risiko                                                    |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RT               | Reverse Transkriptase                                                                                           |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                                                                |
| SOC              | System Organ Class (Systemorganklasse der MedDRA)                                                               |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                                                          |
| TAF              | Tenofoviralfenamid                                                                                              |
| TDF              | Tenofovirdisoproxil (fumarat)<br>(300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend<br>245 mg Tenofovirdisoproxil) |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                                                                                          |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                                                                  |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|                                                |                             |
|------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | MSD SHARP & DOHME GMBH      |
| <b>Anschrift:</b>                              | Lindenplatz 1<br>85540 Haar |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

|                  |                                                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Name:</b>     | Stefanie Tübben                                                      |
| <b>Position:</b> | Director Market Access Hospital Specialty and Immunology             |
| <b>Adresse:</b>  | Lindenplatz 1<br>85540 Haar                                          |
| <b>Telefon:</b>  | +49 89 4561-1308                                                     |
| <b>Fax:</b>      | +49 89 4561-1276                                                     |
| <b>E-Mail:</b>   | <a href="mailto:stefanie.tuebben@msd.de">stefanie.tuebben@msd.de</a> |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|                                                |                                                 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Merck Sharp & Dohme B.V.                        |
| <b>Anschrift:</b>                              | Waarderweg 39<br>2031 BN Haarlem<br>Niederlande |



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | <b>Doravirin</b> |
| <b>Handelsname:</b> | <b>Pifeltro®</b> |
| <b>ATC-Code:</b>    | <b>J05AG06</b>   |

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Das zu bewertende Arzneimittel Pifeltro® enthält den Wirkstoff Doravirin (DOR) aus der Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt. Das Ziel einer antiretroviralen Therapie (ART) ist in erster Linie die Hemmung der Virusreplikation. Durch die Kombination von Pifeltro® mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wird die HIV-Replikation gleichzeitig an verschiedenen Stellen gehemmt.

Im Anwendungsgebiet von DOR stehen in Deutschland zahlreiche Wirkstoffe zur Verfügung, die den fünf verschiedenen Substanzklassen Entry-Inhibitoren, nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), NNRTI, Integrase-Inhibitoren (INI) und Protease-Inhibitoren (PI) zugeordnet werden. NNRTI binden nicht-kompetitiv an die Reverse Transkriptase (RT) nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside. Hierdurch kommt es zur Blockade der katalytisch aktiven Bindungsstelle. Die RT kann dadurch weniger Nukleoside binden, wodurch die Polymerisation deutlich verlangsamt und somit die Virusreplikation gehemmt wird. Aufgrund der klinischen Daten und der nachgewiesenen Wirksamkeit unabhängig der Ausgangsviruslast hebt sich DOR als neuer NNRTI von bisherigen Vertretern dieser Klasse ab. Der Wirkstoff DOR steht alleine als Arzneimittel Pifeltro® und als Fixdosiskombination (FDC) mit Lamivudin (3TC) und Tenofoviridisoproxil (TDF) als Arzneimittel Delstrigo® zur Verfügung und bietet somit flexible Optionen für ein individuelles Therapieschema.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (die Abschnitte 4.4 und 5.1 sind in der Fachinformation enthalten). | 22.11.2018                    | A                                 |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.<br>HI: humane Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                               |                                   |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b> | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet                                                          | -                                        |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                                                                                                                                  | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| A                      | Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen antiretroviralen Therapien (ART) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen | <u>Antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten:</u><br>Rilpivirin (RPV) bzw. Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Tenofoviridisoproxil/-alafenamid [TDF <sup>b</sup> oder TAF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus Lamivudin [3TC])             |
|                        |                                                                                                                                  | <u>Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten:</u><br>Eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu dem Wirkstoff DOR als Monopräparat (Pifeltro®) und DOR als FDC mit 3TC und TDF (Delstrigo®) zur Behandlung der HIV-1-Infektion fand am 11.01.2018 statt (Beratungsanforderungen 2017-B-248 und 2017-B-249). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 29.01.2018 festgehalten.

Anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 bestimmt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für das Anwendungsgebiet:

- Antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten:  
Rilpivirin (RPV) oder Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit zwei NRTI (TDF oder Tenofoviralfenamid [TAF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus 3TC)
- Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten:  
Eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden MSD genannt) folgt den Vorgaben des G-BA zur Wahl der zVT. Obwohl für die vorliegende Nutzenbewertung von DOR bei antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) Patienten hochwertige Evidenz in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie vorliegt, fehlt eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT RPV oder DTG. Für die Ableitung des Zusatznutzens von DOR bei antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) HIV-1-Infizierten werden daher in Modul 4 adjustierte indirekte Vergleiche (IV) gegenüber der zVT DTG vorgelegt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten

Basis der Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen ART bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten gegenüber der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC), im Folgenden nur als DTG bezeichnet, sind adjustierte IV. Aufgrund der vorliegenden klinischen Evidenz sowohl für DOR als auch für DTG ist dies sowohl über Efavirenz (EFV) in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC), im Folgenden als EFV bezeichnet, als auch über Darunavir, geboostert durch Ritonavir (DRV/r), in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC), im Folgenden als DRV/r bezeichnet, als Brückenkomparatoren möglich. Je nach Verfügbarkeit der Daten zur zVT wurden adjustierte IV mit beiden Brückenkomparatoren durchgeführt. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurden sowohl für die Studien 007 (DOR+FTC/TDF vs. EFV + FTC/TDF) und 021 (DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) als auch für die Studien SINGLE (DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF) und SPRING-1 (DTG vs. EFV jeweils + ABC/3TC oder FTC/TDF) Meta-Analysen durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden jeweils für den adjustierten IV über den Brückenkomparator EFV herangezogen. Für den adjustierten IV von DOR vs. DTG über den Brückenkomparator DRV/r wurden die Studien 018 (DOR vs. DRV/r jeweils + ABC/3TC oder FTC/TDF) und FLAMINGO (DTG vs. DRV/r jeweils + ABC/3TC oder FTC/TDF) verwendet.

Diese sechs in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren internationale randomisierte kontrollierte Studien (RCT) bei erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion ohne antiretrovirale Vorbehandlung mit Ausgangsviruslast  $\geq 1.000$  Kopien/ml. Insgesamt waren die Studien ähnlich im Studiendesign, dem Patientenkollektiv und der Fragestellung. Es werden die Ergebnisse für Woche 96 zusammengefasst, da dies der relevante Zeitpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens ist. Die Ergebnisse zu Woche 48 sind in Modul 4 zu finden.

### **Mortalität**

In den untersuchten Studien gegen EFV traten 5 Todesfälle auf: 2 (0,5 %) unter EFV in der Studie 021, 2 (0,5 %) unter EFV in der Studie SINGLE und einer (2,0 %) unter DTG in der Studie SPRING-1.

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens: Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 0,50 [0,03; 8,96],  $p = 0,639$ .

In der Studie 018 traten 3 Todesfälle (0,8 %) in der DOR-Gruppe und ein Todesfall (0,3 %) in der DRV/r-Gruppe auf. In der Studie FLAMINGO trat insgesamt ein Todesfall (0,4 %) in der DTG-Gruppe auf.

Im IV zwischen DOR und DTG via DRV/r zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens: Peto-OR [95 %-KI]: 0,37 [0,00; 29,54],  $p = 0,655$ .

### **AIDS-definierende Ereignisse**

In der Studie 021 trat unter DOR bei keinem Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis auf, im EFV-Arm betraf dies 2 Patienten (0,6 %). In der Studie SINGLE wurden jeweils 5 Patienten (1,2 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen in beiden Behandlungsarmen berichtet. In der Studie SPRING-1 wurde bei insgesamt einem Patienten (2,0 %) in der DTG-Gruppe AIDS-definierende Ereignisse dokumentiert.

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse: RR [95 %]: 0,11 [0,01; 2,27],  $p = 0,154$ .

In der Studie der 018 wurden keine bzw. 6 (1,6%) Patienten im EFV bzw. DRV/r-Arm mit AIDS-definierenden Ereignissen dokumentiert. Für AIDS-definierende Ereignisse wurden keine Informationen zur Studie FLAMINGO identifiziert, weshalb kein adjustierter IV durchgeführt werden konnte.

### **Virologisches Ansprechen**

In der Studie 007 erreichten 82 Patienten (75,9 %) in der DOR-Gruppe und 82 Patienten (75,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen, in der Studie 021 waren dies 282 Patienten (77,5 %) in der DOR-Gruppe und 268 Patienten (73,6 %) in der EFV-Gruppe. In der Studie SINGLE erreichten 319 Patienten (77,1 %) in der DTG-Gruppe und 293 Patienten (69,9 %) in der EFV-Gruppe ein virologisches Ansprechen, in der Studie SPRING-1 waren es 45 Patienten (88,2 %) in der DTG-Gruppe und 36 Patienten (72,0 %) in der EFV-Gruppe.

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das virologische Ansprechen: RR [95 %-KI]: 0,93 [0,84; 1,04],  $p = 0,190$ .

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie 018 erreichten 277 Patienten (73,1 %) in der DOR-Gruppe und 248 Patienten (66,0 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen. In der Studie FLAMINGO erreichten 194 Patienten (80,2 %) in der DTG-Gruppe und 164 Patienten (67,8 %) in der DRV/r-Gruppe ein virologisches Ansprechen.

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG via DRV/r zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das virologische Ansprechen: RR [95 %-KI]: 0,94 [0,81; 1,08],  $p = 0,371$ .

**CD4-Zellzahl**

In der Studie 007 wurde ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 259,2 im DOR-Arm bzw. 263,6 im EFV-Arm beobachtet. In der Studie 021 wurde ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 237,7 im DOR-Arm bzw. 223,0 im EFV-Arm beobachtet. Es liegen keine Angaben zur mittleren Änderung der CD4-Zellzahl in den Studien SPRING-1 und SINGLE vor.

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl: Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]: -30,67 [-70,97; 9,63],  $p = 0,136$ .

In der Studie 018 wurde bis Woche 96 ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) ab Baseline um 224,1 im DOR-Arm bzw. 206,7 im DRV/r-Arm beobachtet. Zur Studie FLAMINGO wurden keine geeigneten Daten identifiziert, sodass kein adjustierter IV durchgeführt werden konnte.

**Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Bei Betrachtung der UE ergeben sich hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (**SUE**) und der MedDRA SOC **psychiatrische Erkrankungen** statistisch signifikante Unterschiede im adjustierten IV.

In der Studie 007 wurden bei insgesamt 11 Patienten (10,2 %) im DOR-Arm bzw. 13 Patienten (12,0 %) im EFV-Arm mindestens ein SUE dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 21 Patienten (5,8 %) im DOR-Arm bzw. 30 Patienten (8,2 %). In der Studie SINGLE wurden bei insgesamt 44 Patienten (10,6 %) im DTG-Arm bzw. 50 Patienten (11,9 %) im EFV-Arm mindestens ein SUE dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 7 (13,7 %) bzw. 7 Patienten (14,0 %) im DTG- bzw. EFV-Arm.

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts SUE (RR [95 %-KI]: 0,83 [0,47; 1,45],  $p = 0,505$ ).

In der Studie 018 wurden bis Woche 96 bei 27 Patienten (7,0 %) in der DOR-Gruppe und 33 Patienten (8,6 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein SUE dokumentiert. In der Studie FLAMINGO wurden bis Woche 96 bei 36 Patienten (14,9 %) in der DTG-Gruppe und 21 Patienten (8,7 %) in der DRV/r-Gruppe mindestens ein SUE dokumentiert.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG via DRV/r zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR hinsichtlich des Endpunkts SUE (RR [95 %-KI]: 0,48 [0,24; 0,97],  $p = 0,040$ ).

In der Studie 007 wurden bei insgesamt 35 Patienten (32,4 %) im DOR-Arm bzw. 51 Patienten (47,2 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert, in der Studie 021 waren dies 79 Patienten (21,7 %) im DOR-Arm bzw. 136 Patienten (37,4 %) im EFV-Arm. In der Studie SINGLE wurden bei insgesamt 144 Patienten (34,8 %) im DTG-Arm bzw. 178 Patienten (42,5 %) im EFV-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren dies 10 Patienten (19,6 %) im DTG-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV-Arm.

Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG via EFV zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC): RR [95 %-KI]: 0,77 [0,60; 0,998],  $p = 0,048$ .

In der Studie 018 traten bis Woche 96 sowohl unter DOR als auch unter DRV/r bei jeweils 65 Patienten (17,0 %) psychiatrische Erkrankungen auf, zur Studie FLAMINGO wurden keine entsprechenden Informationen identifiziert, weshalb kein adjustierter IV durchgeführt wurde.

Bei der Betrachtung der sonstigen UE ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es wird jeweils zuerst der adjustierte IV über den Brückenkomparator EFV, danach über DRV/r genannt (RR [95 %-KI]):

- Gesamtrate UE: 0,98 [0,92; 1,03],  $p = 0,370$   
1,00 [0,92; 1,09],  $p = 0,983$
- UE, die zum Therapieabbruch führten: 1,49 [0,68; 3,26],  $p = 0,322$   
0,99 [0,27; 3,63],  $p = 0,987$

Der adjustierte IV auf MedDRA SOC-Ebene konnte ausschließlich über den Brückenkomparator EFV durchgeführt werden, da keine entsprechenden Informationen für Studie identifiziert wurden. Es ergaben sich keine weiteren Unterschiede anhand des RR [95 %-KI]:

- Erkrankungen des Nervensystems: 1,13 [0,90; 1,43],  $p = 0,303$
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: 0,83 [0,59; 1,19],  $p = 0,311$
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 0,95 [0,78; 1,17],  $p = 0,657$
- Herzerkrankungen: 1,07 [0,33; 3,47],  $p = 0,912$
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: 0,68 [0,39; 1,19],  $p = 0,179$
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), hier Peto-OR [95 %-KI]: 0,74 [0,38; 1,47],  $p = 0,391$

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                                                                                                     | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>              |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung                                                                                     |                                                                            |
| A                      | Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen ART zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen | <u>Antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten:</u><br>ja |
|                        |                                                                                                     | <u>Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten:</u><br>nein |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Angabe „ja“ oder „nein“.

ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1.

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

### Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten

Die folgende Übersicht (Tabelle 1-9) enthält Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für statistisch signifikante Ergebnisse im IV von DOR in Kombination mit anderen ART gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) bei antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1 infizierten erwachsenen Patienten zu Woche 96.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR gegenüber DTG auf Endpunktebene zu Woche 96

| Endpunkt                                       | Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert                                                         | Zusatznutzen          |                    |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
|                                                |                                                                                          | Ausmaß                | Wahrscheinlichkeit |
| SUE                                            | RR <sup>a</sup> : 0,83 [0,47; 1,45]; 0,505<br>RR <sup>b</sup> : 0,48 [0,24; 0,97]; 0,040 | nicht quantifizierbar | Hinweis            |
| Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <sup>c</sup> | RR <sup>a</sup> : 0,77 [0,60; 0,998]; 0,048                                              | gering                | Hinweis            |

a: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG über gemeinsamen Brückenkomparator EFV  
b: Indirekter Vergleich DOR vs. DTG über gemeinsamen Brückenkomparator DRV/r  
c: Kein indirekter Vergleich DOR vs. DTG über den Brückenkomparator DRV/r möglich, da keine entsprechenden Daten aus den Quellen zur Studie FLAMINGO identifiziert wurden.  
DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse;  
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen wie folgt:

### **Mortalität**

Insgesamt gab es in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nur wenige Todesfälle. Im adjustierten IV zwischen DOR und DTG liegt kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR gegenüber DTG.

### **Morbidität**

Der Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität wird anhand der Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse, Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl bewertet. Für keinen der hier betrachteten Endpunkte konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im adjustierten IV zwischen DOR und DTG festgestellt werden.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR gegenüber DTG für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte.

### **UE**

In der Gesamtschau über alle untersuchten UE zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte **SUE** und **psychiatrische Ereignisse** (MedDRA SOC) statistisch signifikante Unterschiede.

Im adjustierten IV von DOR gegenüber DTG über EFV als Brückenkomparator zeigt sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Vorteil für DOR sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96. Das relative Risiko eines SUE ist für DOR um 17 % niedriger als unter DTG zu Woche 96. Im direkten Vergleich mit dem in den Studien jeweils gewählten Komparator EFV traten unter DOR weniger SUE auf als unter DTG.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im adjustierten IV von DOR gegenüber DTG über DRV/r als Brückenkomparator zeigt sich sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil von DOR.

Aufgrund der gleichgerichteten Ergebnisse über die adjustierten IV und die untersuchten Zeitpunkte hinweg und dem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von DOR gegenüber DTG über DRV/r als Brückenkomparator wird in der Gesamtschau hinsichtlich SUE ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** für DOR abgeleitet. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten über die beiden Brückenkomparatoren EFV und DRV/r wird dieser als **nicht quantifizierbar** bewertet.

Sowohl unter DOR als auch unter DTG traten sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 signifikant weniger psychiatrische Ereignisse im direkten Vergleich zu EFV auf (jeweils basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse). Im adjustierten IV von DOR gegenüber DTG über EFV als Brückenkomparator zeigt sich sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil für DOR hinsichtlich der SOC psychiatrische Erkrankungen. Dies unterstreicht den bedeutsamen Vorteil von DOR sowohl gegenüber EFV als Vergleichstherapie in der Gruppe der NNRTI als auch im adjustierten IV mit der vom G-BA benannten zVT. Ein adjustierten IV von DOR gegenüber DTG über den Brückenkomparator DRV/r war in diesem Fall aufgrund fehlender Informationen nicht möglich.

Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 der Verfo ist somit von einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form der Verringerung von UE unter DOR im Vergleich zu DTG auszugehen. Aufgrund des statistisch signifikanten Ergebnisses zugunsten von DOR gegenüber DTG wird hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen (MedDRA SOC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für DOR in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Für alle sonstigen untersuchten UE, sowie UE, die zum Therapieabbruch führten und den untersuchten UE nach MedDRA SOC liegen keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede vor.

**Fazit**

Bei den sechs eingeschlossenen Studien zum zu bewertenden Arzneimittel DOR in Kombination mit anderen ART und der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) handelt es sich um internationale RCT bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion. Da keine direkt vergleichende Studie von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegt, wurden adjustierte IV nach Bucher durchgeführt.

Die Ergebnisse der adjustierten IV belegen eine vergleichbare Wirksamkeit von DOR gegenüber DTG bei gleichzeitiger Verringerung von UE, die sich speziell bei den Endpunkten SUE und der MedDRA SOC Psychiatrische Ereignisse zeigt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der einzelnen für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunktkategorien ist eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte geringe Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Verringerung von UE beruht. Insgesamt wird der Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen ART bei Erwachsenen, die mit dem HIV-1 infiziert sind gegenüber DTG in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC) als **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** bewertet.

**Antiretroviral vorbehandelte Patienten**

Im Anwendungsgebiet für DOR in Kombination mit anderen ART bei antiretroviral vorbehandelten Patienten konnte keine Studie identifiziert werden, die den Anforderungen der vorliegenden Nutzenbewertung genügt.

Dennoch umfasst das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR auch Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR auch bei diesem Patientenkollektiv bestätigen.

Die Studie 024 ist eine multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie an erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion mit einer stabilen patientenindividuellen antiretroviral Vorbehandlung, deren Viruslast zu Studienbeginn länger als sechs Monate unter der Nachweisgrenze supprimiert war. Untersucht wurde die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF im Vergleich zur Weiterführung der patientenindividuellen Therapie (piT).

Insgesamt zeigte sich in der Studie 024 eine nicht unterlegene Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF (N = 450) im Vergleich zur Weiterführung ihrer piT (N = 223) bei akzeptabler Sicherheit. DOR/3TC/TDF ist damit eine Therapieoption bei antiretroviral vorbehandelten Patienten. Diese Studie wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die randomisierte vergleichende Studienphase < 48 Wochen betrug. Somit kann bei antiretroviral vorbehandelten Patienten **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** von DOR gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abgeleitet werden.

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

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

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

Das lymphotrope HIV gehört zur Familie der Retroviren und zur Gattung der Lentiviren. Im Jahr 1959 wurde der erste gesicherte Fall einer HIV-1-Infektion bei einem afrikanischen Patienten dokumentiert. Seither hat sich das Virus global verbreitet. Die Übertragung von HIV ist durch Kontakt mit Blut, Sperma, Vaginalsekret oder dem Flüssigkeitsfilm der Darmschleimhaut möglich. Ungeschützte Sexualkontakte stellen den häufigsten Übertragungsweg dar. Obwohl weltweit betrachtet die Geschlechterverteilung unter den HIV-Infizierten in etwa gleich ist, sind in Deutschland ca. 80 % der Personen mit HIV-Infektion Männer.

Erfolgte eine Infektion mit HIV, lassen sich zwei bis zehn Wochen später spezifische Antikörper gegen HIV im Blut mit einem Suchtest nachweisen. Der Krankheitsverlauf lässt sich in eine akute, eine chronische und eine Phase mit AIDS-definierenden Erkrankungen einteilen. Unbehandelt führen die AIDS-definierenden Erkrankungen zum Tod.

Die Zielpopulation von DOR umfasst erwachsene Patienten mit einer HIV-1-Infektion, ohne frühere oder aktuelle Hinweise auf Mutationen, die mit einer Virusresistenz gegenüber der Substanzklasse der NNRTI einhergehen und unterteilt sich in zwei Teilpopulationen: antiretroviral nicht vorbehandelte und antiretroviral vorbehandelte Patienten.

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

Eine HIV-Infektion stellt grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar und eine Therapie muss lebenslang ohne Unterbrechung erfolgen. Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion stehen derzeit in Deutschland Wirkstoffe aus fünf verschiedenen Klassen zur Verfügung. Die Leitlinien empfehlen eine Kombination bestehend aus zwei NRTI mit einem NNRTI, einem

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

INI oder einem geboosterten PI. Eine Kombinationstherapie mit Wirkstoffen aus verschiedenen Substanzklassen wird empfohlen, um das Risiko einer Resistenzbildung zu verringern.

Trotz großer Fortschritte in der Therapie der HIV-Infektion gibt es nach wie vor einen Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und einfacherem Einnahmeschema.

Mit DOR steht ein neuer NNRTI der nächsten Generation mit dauerhafter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung, der unabhängig der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingesetzt werden kann. Für DOR zeigten sich wenige Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und DOR führte auch nicht zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Im Vergleich zu den Komparatoren in klinischen Studien wiesen Patienten unter einer Therapie mit DOR bessere Lipidprofile auf. Die Verfügbarkeit von DOR als Monopräparat (Pifeltro®) und FDC (Delstrigo®) bietet den Vorteil eines flexiblen und patientenindividuellen Therapieschemas. Damit deckt DOR den therapeutischen Bedarf einer neuen ART.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                     |                                                                                                     | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                               | Kurzbezeichnung                                                                                     |                                                                                                      |
| A                                                                                                                                                                                    | Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen ART zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen | <u>Antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten:</u><br>7.890 (5.260-10.859)         |
|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                     | <u>Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten):</u><br>54.830-60.276 (52.538-62.804) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;<br>HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1. |                                                                                                     |                                                                                                      |

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                  |                                                                                                     | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen   | Ausmaß des Zusatznutzens                               | Anzahl der Patienten in der GKV |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                            | Kurzbezeichnung                                                                                     |                                                                              |                                                        |                                 |
| A                                                                                                                                                                                 | Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen ART zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen | Erwachsene mit HIV-1-Infektion: Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten | Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen | 7.890<br>(5.260-10.859)         |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1. |                                                                                                     |                                                                              |                                                        |                                 |



## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                  |                                                                                                     | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                            | Kurzbezeichnung                                                                                     |                                          |                                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                 | Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen ART zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen | 7.818,26 €                               | Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten:<br>61.686.071,40 €                  |
|                                                                                                                                                                                   |                                                                                                     |                                          | Antiretroviral vorbehandelte Patienten:<br>428.675.195,80 € -<br>471.253.439,76 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1. |                                                                                                     |                                          |                                                                                   |

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--------------------------------------------|
| 490.361.267,20 € -<br>532.939.511,16 €     |

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                  |                                                                                                     | Bezeichnung der Patientengruppe              | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                            | Kurzbezeichnung                                                                                     |                                              |                                          |                                            |
| A                                                                                                                                                                                 | Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen ART zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen | Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten | 7.818,26 €                               | 61.686.071,40 €                            |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1. |                                                                                                     |                                              |                                          |                                            |

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b> |
| 61.686.071,40 €                                   |

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet       |                                                                                                     | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup> | Bezeichnung der Population / Patientengruppe              | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro                  | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro                          |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung                                                                                     |                                                                           |                                                           |                                                           |                                                                     |
| A                      | Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen ART zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen | Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil                         | Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten <sup>c</sup> | 9.212,93 €                                                | 72.690.017,70 €                                                     |
|                        |                                                                                                     | Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil                        |                                                           | 12.588,57 €                                               | 99.323.817,30 €                                                     |
|                        |                                                                                                     | Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralaftenamid                         |                                                           | 16.466,82 €                                               | 129.923.209,80 €                                                    |
|                        |                                                                                                     | Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin                                         |                                                           | 1. Jahr:<br>14.394,47 €<br><br>Folgejahre:<br>14.317,77 € | 1. Jahr:<br>113.572.398,98 €<br><br>Folgejahre:<br>112.967.235,98 € |
|                        |                                                                                                     | Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin                                        |                                                           | 1. Jahr:<br>15.289,26 €<br><br>Folgejahre:<br>15.212,56 € | 1. Jahr:<br>120.632.261,40 €<br><br>Folgejahre:<br>120.027.098,40 € |
|                        |                                                                                                     | Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin                                       |                                                           | 1. Jahr:<br>15.424,80 €<br><br>Folgejahre:<br>15.348,10 € | 1. Jahr:<br>121.701.672,00 €<br><br>Folgejahre:<br>121.096.509,00 € |
|                        |                                                                                                     | Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil                            |                                                           | 13.808,23 €                                               | 108.946.965,38 €                                                    |
|                        |                                                                                                     | Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil                           |                                                           | 5.093,46 €                                                | 40.187.399,40 €                                                     |
|                        |                                                                                                     | Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil                          |                                                           | 8.469,10 €                                                | 66.821.199,00 €                                                     |
|                        |                                                                                                     | Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralaftenamid                            |                                                           | 13.484,40 €                                               | 106.391.898,47 €                                                    |
|                        |                                                                                                     | Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralaftenamid                           |                                                           | 12.347,35 €                                               | 97.420.591,50 €                                                     |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet       |                 | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup> | Bezeichnung der Population / Patientengruppe        | Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro                | Jahresthera-<br>piekosten GKV<br>insgesamt in Euro                                                            |
|------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung |                                                                           |                                                     |                                                           |                                                                                                               |
|                        |                 | Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin                                          |                                                     | 1. Jahr:<br>11.169,79 €<br><br>Folgejahre:<br>11.093,09 € | 1. Jahr:<br>88.129.643,10 €<br><br>Folgejahre:<br>87.524.480,10 €                                             |
|                        |                 | Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin                                         |                                                     | 1. Jahr:<br>11.305,33 €<br><br>Folgejahre:<br>11.228,63 € | 1. Jahr:<br>89.199.053,70 €<br><br>Folgejahre:<br>88.593.890,70 €                                             |
|                        |                 | Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid                            | Antiretroviral vorbehandelte Patienten <sup>d</sup> | 16.466,82 €                                               | 902.875.740,60 €-<br>992.554.042,32 €                                                                         |
|                        |                 | Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin                                         |                                                     | 1. Jahr:<br>14.394,47 €<br><br>Folgejahre:<br>14.317,77 € | 1. Jahr:<br>789.249.003,33 €-<br>867.641.308,13 €<br><br>Folgejahre:<br>785.043.542,33 €-<br>863.018.138,93 € |
|                        |                 | Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin                                        |                                                     | 1. Jahr:<br>15.289,26 €<br><br>Folgejahre:<br>15.212,56 € | 1. Jahr:<br>838.310.125,80 €-<br>921.575.435,76 €<br><br>Folgejahre:<br>834.104.664,80 €-<br>916.952.266,56 € |
|                        |                 | Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin                                       |                                                     | 1. Jahr:<br>15.424,80 €<br><br>Folgejahre:<br>15.348,10 € | 1. Jahr:<br>845.741.784,00 €-<br>929.745.244,80 €<br><br>Folgejahre:<br>841.536.323,00 €-<br>925.122.075,60 € |
|                        |                 | Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid                             |                                                     | 17.743,26 €                                               | 972.862.945,80 €-<br>1.069.492.739,76 €                                                                       |
|                        |                 | Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin                                         |                                                     | 1. Jahr:<br>16.565,70 €                                   | 1. Jahr:<br>908.297.331,00 €-<br>998.514.133,20 €                                                             |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet       |                 | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup> | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahres-<br>therapie-<br>kosten pro<br>Patient in<br>Euro  | Jahresthera-<br>piekosten GKV<br>insgesamt in Euro                                                                |
|------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung |                                                                           |                                              |                                                           |                                                                                                                   |
|                        |                 |                                                                           |                                              | Folgejahre:<br>16.489,00 €                                | Folgejahre:<br>904.091.870,00 €-<br>993.890.964,00 €                                                              |
|                        |                 | Raltegravir +<br>Abacavir +<br>Lamivudin                                  |                                              | 1. Jahr:<br>16.701,24 €<br><br>Folgejahre:<br>16.624,54 € | 1. Jahr:<br>915.728.989,20 €-<br>1.006.683.942,24 €<br><br>Folgejahre:<br>911.523.528,20 €-<br>1.002.060.773,04 € |
|                        |                 | Elvitegravir/<br>Cobicistat/<br>Emtricitabin/<br>Tenofoviralfenamid       |                                              | 13.160,68 €                                               | 721.600.267,17 €-<br>793.273.348,60 €                                                                             |
|                        |                 | Rilpivirin/<br>Emtricitabin/<br>Tenofoviralfenamid                        |                                              | 13.484,40 €                                               | 739.349.530,16 €-<br>812.785.560,45 €                                                                             |
|                        |                 | Rilpivirin +<br>Emtricitabin/<br>Tenofoviralfenamid                       |                                              | 12.347,35 €                                               | 677.005.200,50 €-<br>744.248.868,60 €                                                                             |
|                        |                 | Darunavir/<br>Cobicistat/<br>Emtricitabin/<br>Tenofoviralfenamid          |                                              | 11.558,94 €                                               | 633.776.771,58 €-<br>696.726.767,90 €                                                                             |
|                        |                 | Darunavir +<br>Cobicistat +<br>Emtricitabin/<br>Tenofoviralfenamid        |                                              | 16.072,05 €                                               | 881.230.501,50 €-<br>968.758.885,80 €                                                                             |
|                        |                 | Darunavir +<br>Ritonavir +<br>Emtricitabin/<br>Tenofoviralfenamid         |                                              | 16.020,34 € -<br>19.730,40 €                              | 878.395.242,20 €-<br>1.189.269.590,40 €                                                                           |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup> | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro | Jahresthera-piekosten GKV insgesamt in Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Kodie-rung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kurzbezeichnung |                                                                           |                                              |                                            |                                             |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Wenn für die Kombination der ART mehrere Optionen zur Verfügung stehen, sind alle Möglichkeiten der einzelnen Kombination und im Rahmen einer FDC dargestellt. Alle Angaben zu Behandlungsmodus und Dosierung sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen und zu Grunde gelegt worden.</p> <p>c: Die vom G-BA benannten zVT für nicht vorbehandelte Erwachsene ist: RPV oder DTG jeweils in Kombination mit zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC). Alle möglichen Kombinationen der Wirkstoffe werden in der Tabelle dargestellt.</p> <p>d: Die vom G-BA benannte zVT für vorbehandelte Erwachsene ist: Eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Bei der Auswahl der Regime wurde eine repräsentative Auswahl getroffen.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FDC: Fixdosiskombination; FTC: Emtricitabin; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> |                 |                                                                           |                                              |                                            |                                             |

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen und sicheren Einsatz ergeben sich aus der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risikomanagement-Plan.

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosierung von Pifeltro<sup>®</sup> beträgt eine 100 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Pifeltro<sup>®</sup> innerhalb von zwölf Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient diese Dosis so bald wie möglich einnehmen und dann das normale Dosierungsschema wiederaufnehmen. Wenn später als zwölf Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, dass eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient diese Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum planmäßigen Einnahmezeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine zwei Dosen auf einmal einnehmen.

Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, bei denen es sich um starke Induktoren von Cytochrom-P450 (CYP) 3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert. Zu diesen starken Induktoren gehören u. a. die folgenden Arzneimittel:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin, Rifapentin
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Mitotan
- Enzalutamid
- Lumacaftor

Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression mittels einer antiretroviralen Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung von HIV-1 erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten, bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung oder bei Vorliegen einer leichten – moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, sowie bei Kindern und Jugendlichen oder Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. DOR wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht.

Es ist unwahrscheinlich, dass DOR in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich klinisch relevante Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel hat, deren Resorption und/oder Elimination von Transportproteinen abhängt oder die über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden.