

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

Doravirin (Pifeltro[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3

*Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen
Arzneimitteln zur Behandlung von erwachsenen
Patienten mit HIV-1-Infektion*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	107
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: AIDS-definierende Erkrankungen nach der CDC-Klassifikation von 2014	15
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 2014.....	17
Tabelle 3-3: Entwicklung Inzidenz und Prävalenz (2017-2024)	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Prävalenz von Primärresistenzen in Deutschland	28
Tabelle 3-6: Herleitung der Patientenanzahl in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten	28
Tabelle 3-7: Herleitung der Patientenanzahl in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt).....	74
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79
Tabelle 3-17: Wechselwirkungen von DOR mit anderen Arzneimitteln.....	95
Tabelle 3-18: Übersicht der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken	108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf der unbehandelten HIV-Infektion	16
Abbildung 3-2: Empfohlene und alternative Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie.....	19
Abbildung 3-3: Geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV nach 5-Jahres-Altersgruppen	24
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten	27
Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the curve
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention)
CMV	Zytomegalie-Virus
CYP	Cytochrom-P450
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Doravirin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease (Nierenfunktionsstörung im Endstadium)
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV(-1)	Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1)
HLA	Humanes Leukozytenantigen

Abkürzung	Bedeutung
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IfSG	Infektionsschutzgesetz
INI	Integrase-Inhibitor
IU	International Unit
LDL	Low-density lipoprotein
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
Non-HDL	Non-high-density lipoprotein
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PI	Protease-Inhibitor
RAL	Raltegravir
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil (fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Doravirin (DOR) (Pifeltro[®]) wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit humaner Immundefizienzvirus (HIV)-1-Infektion angewendet. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind (1).

Das Anwendungsgebiet umfasst zwei Teilpopulationen: antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) erwachsene Patienten und antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) erwachsene Patienten.

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt:

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) erwachsene Patienten:
Rilpivirin (RPV) bzw. Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI; Tenofoviridisoproxil oder -alafenamid [TDF¹ oder TAF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus Lamivudin [3TC])
- Für antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) erwachsene Patienten:
Eine individuelle antiretrovirale Therapie (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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein G-BA-Beratungsgespräch zu dem Wirkstoff DOR als Monopräparat (Pifeltro[®]) und DOR als Fixdosiskombination mit 3TC und TDF (Delstrigo[®]) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion fand am 11.01.2018 statt (Beratungsanforderungen 2017-B-248 und 2017-B-249).

¹ 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 29.01.2018 festgehalten (2).

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

- Antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten:
RPV oder DTG jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (TDF oder TAF plus FTC oder 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 (2).

Im Anwendungsgebiet für die Behandlung einer HIV-1-Infektion stehen bei Erwachsenen grundsätzlich zahlreiche zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung. Für die Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) HIV-1-Infizierten liegt für RPV ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Beschluss vom 05.07.2012) und für DTG ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 07.08.2014) vor (3, 4). In beiden Nutzenbewertungsverfahren lautete die vom G-BA benannte zVT für antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten: Efavirenz (EFV) in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC). Nach den positiven Nutzenbewertungen für beide Wirkstoffe wurden sie für darauffolgende Nutzenbewertungsverfahren bei HIV-1 neben EFV als zVT bei antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) Patienten benannt (5-7). Der Wirkstoff EFV rückt seit 2015 in den Leitlinien aufgrund von häufigen zentralnervösen Nebenwirkungen und der zunehmenden Verfügbarkeit von sichereren Therapiealternativen vermehrt in den Hintergrund (8, 9). Im Zuge dieser Entwicklungen wurde EFV auch vom G-BA nicht mehr als mögliche zVT bei antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) HIV-1-Infizierten benannt (2).

Das umfangreiche klinische Studienprogramm zu DOR wurde bereits vor einigen Jahren gestartet. Zum damaligen Zeitpunkt gehörte EFV in Deutschland noch zu den Standardtherapien bei der Erstbehandlung einer HIV-1-Infektion und wurde dementsprechend auch als Komparator aus der Substanzklasse der NNRTI für die Studien MK-1439-PN007 und DRIVE-AHEAD (MK-1439A-021) gewählt. Aufgrund der eingeschränkten Zulassung von RPV auf Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ml wäre dieser NNRTI kein geeigneter Komparator aus derselben Substanzklasse für DOR gewesen (10). Der Vergleich von DOR als neuer NNRTI gegenüber dem Ritonavir (RTV)-geboosterten Protease-Inhibitor (PI) Darunavir (DRV) und damit gegenüber einer anderen Substanzklasse wurde in der Studie DRIVE-FORWARD (MK-1439-018) untersucht. Obwohl für die vorliegende Nutzenbewertung von DOR bei antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) Patienten hochwertige Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien in Form einer Phase II- und zwei Phase III-Studien 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 gegenüber der zVT DTG vorgelegt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch vom 11.01.2018, Beschlüssen des G-BA zu anderen Wirkstoffen im Anwendungsgebiet sowie auf der europäischen und der deutsch-österreichischen Leitlinie und den jeweiligen Fachinformationen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro[®] (Doravirin 100 mg); Stand der Information: November 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV am 11.01.2018 - Beratungsanforderungen 2017-B-248 und 2017-B-249. 2018.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-206_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
8. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (Version 7). 2017. Verfügbar unter: <https://dignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2018]
9. European AIDS Clinical Society. Leitlinien Version 9.0 (deutsch). 2017. Verfügbar unter: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
10. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant[®] (Rilpivirin 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: August 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition der Erkrankung und Verbreitung und Übertragung von HIV

Das lymphotrope HIV gehört zur Familie der Retroviren und zur Gattung der Lentiviren. Zu unterscheiden sind HIV-1 und HIV-2, die sich jeweils in mehrere Subtypen untergliedern lassen (1). Die Mehrheit der Patienten weltweit ist mit HIV-1 infiziert; HIV-2 lässt sich nur bei etwa 1 % der Patienten nachweisen (2).

Im Jahr 1959 wurde der erste gesicherte Fall einer HIV-1-Infektion bei einem afrikanischen Patienten dokumentiert. Seither hat sich das Virus global verbreitet (1). Weltweit waren im Jahr 2016 36,7 Millionen Menschen mit HIV-1 infiziert (3), wobei der Großteil der Infizierten (> 95 %) in Entwicklungsländern zu finden ist. In Deutschland lebten Ende 2017 geschätzt 86.100 Menschen mit einer HIV-Infektion (4). Ein hohes Infektionsrisiko besteht für Männer mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten (Männer, die Sex mit Männern haben [MSM]), Personen aus Hochprävalenzregionen (z. B. Subsahara-Afrika, Teile der Karibik, einige Länder Südostasiens) und Personen, die intravenös Drogen konsumieren (1). Im Jahr 2017 kam es laut Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) zu 2.700 Neuinfektionen in Deutschland (4).

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 (2), sind in Deutschland ca. 80 % der Personen mit HIV-Infektion Männer (4). Europaweit sind 42 % der neudiagnostizierten Fälle MSM. Dieser erhöhten Rate im Vergleich zur heterosexuellen Population liegt eine größere Wahrscheinlichkeit der Übertragung des HIV bei ungeschütztem Analverkehr zugrunde: pro Sexualkontakt wird insgesamt eine Übertragungswahrscheinlichkeit von 1,4 % geschätzt; das Übertragungsrisiko bei ungeschütztem Analverkehr ist 14-fach höher gegenüber ungeschütztem vaginalem Geschlechtsverkehr (5). So infizierten sich im Jahr 2017 1.700 (1.500-1.800) MSM in Deutschland neu mit HIV. Durch heterosexuelle Kontakte infizierten sich 2017 680 (590-770) Personen. Eine Übertragung von HIV ist auch durch einen gemeinsamen Gebrauch von Injektionsutensilien (z. B. bei intravenösem Drogenkonsum) möglich; 320 (250-370) Personen infizierten sich in Deutschland im Jahr 2017 über diesen

Übertragungsweg. Vor und während der Geburt sowie durch Stillen ist zudem eine Übertragung von der infizierten Mutter auf das Kind möglich. Im Jahr 2017 geschah dies in Deutschland < 10 mal (1, 4). Die Transmissionsrate von der Mutter auf ihr Kind liegt ohne jegliches medizinisches Eingreifen bei bis zu 40 %, in Deutschland aber durch moderne Behandlungsmöglichkeiten mittlerweile nur noch bei 1-2 % (2).

Der primäre Angriffspunkt des Virus ist das Glykoprotein CD4, das auf der Oberfläche von T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems (ZNS) zu finden ist (2). Zusätzlich benötigt HIV-1 zum Eintritt in die Wirtszelle die Korezeptoren CCR5 oder CXCR4. Nach Fusion von Virus- und Zellmembran folgt die reverse Transkription der RNA in provirale DNA, die anschließend mit Hilfe viraler Integrase in das Wirtsgenom eingebaut wird. Die virale DNA wird nun transkribiert und virale Proteine zur Bildung neuer Viruspartikel werden synthetisiert. Infektiöse Partikel knospen aus der Plasmamembran der Wirtszelle aus („budding“), gelangen somit in die Blutbahn und infizieren weitere CD4-positive Zellen. Die Anzahl der funktionsfähigen CD4-positiven Zellen nimmt durch diesen raschen Replikationszyklus (etwa 10^{11} Viren/Tag) immer weiter ab, die Immunantwort der infizierten Person wird zunehmend geschwächt (2, 6).

Die Reverse Transkriptase von HIV weist eine hohe Fehlerrate auf, die eine hohe Mutationsrate des Virus (ca. 10 Fehler pro Genom und Replikationsrunde) zur Folge hat. Sowohl das Immunsystem der infizierten Person als auch verschiedene Medikamente üben einen Selektionsdruck auf Virusmutanten aus (2).

Diagnose und Krankheitsverlauf einer HIV-Infektion

Erfolgte eine Infektion mit HIV, lassen sich zwei bis zehn Wochen später spezifische Antikörper gegen HIV im Blut mit einem Suchtest nachweisen (1). Zwei bis drei Wochen nach der Infektion, in der **akuten Phase**, kann ein unspezifisches Krankheitsbild auftreten, das einem grippalen Infekt ähnelt. Häufig verläuft die akute Phase jedoch unspezifisch und symptomfrei, so dass eine Labordiagnostik nicht indiziert ist. Etwa ein Drittel der Diagnosen wird daher erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt, zum Teil im Rahmen von Routinediagnostik (z. B. bei einer Blutspende), gestellt. Die Viruslast im Körper der infizierten Person erreicht während der akuten Phase sehr hohe Werte. Mit dem Auftreten spezifischer Antikörper sinkt diese auf < 1 % des Ausgangswertes ab und stabilisiert sich auf diesem Level (viraler Setpoint). Der virale Setpoint ist ein prognostischer Faktor für den Krankheitsverlauf. Je höher die Viruslast zum viralen Setpoint ist, desto schneller schreitet bei Männern die Erkrankung meist fort. Bei Frauen führt das weibliche Sexualhormon Progesteron in der akuten Phase zu einer gesteigerten Immunantwort, der virale Setpoint ist daher niedriger. Die stärkere Aktivierung des Immunsystems führt im weiteren Verlauf allerdings zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung (2).

Der akuten Phase folgt eine Phase von häufig mehreren Jahren der Symptomfreiheit. Während dieser **chronischen Phase** treten im unbehandelten Krankheitsverlauf allmählich Symptome wie oraler Soor, orale Haarleukoplakie, Entzündungen des kleinen Beckens,

Listeriose, Candidose oder Herpes Zoster auf. Die Anzahl CD4-positiver Zellen sinkt kontinuierlich in dieser Phase (2).

Der chronischen Phase schließt sich etwa ab einer CD4-Zellzahl von $< 200/\mu\text{l}$ eine Phase mit erworbenes Immundefektsyndrom (**AIDS**)-definierenden Erkrankungen an (siehe Tabelle 3-1) (2). Unbehandelt beträgt die durchschnittliche Zeit bis zur Entwicklung von AIDS bei 15-24-Jährigen 11 Jahre, bei 45-54-Jährigen nur noch 7,7 Jahre (7). Insbesondere bei älteren HIV-infizierten Personen, die eine initiale ART erhalten, reduziert sich die Anzahl CD4-positiver Zellen i.d.R. stärker und schneller, da sich die Regenerationsfähigkeit des Immunsystems mit steigendem Alter verringert; der immunologische Erfolg der Therapie nimmt ab (2). Die AIDS-definierenden Erkrankungen führen unbehandelt schließlich zum Tod der infizierten Person (8).

Tabelle 3-1: AIDS-definierende Erkrankungen nach der CDC-Klassifikation von 2014

AIDS-definierende Erkrankungen
Multiple oder wiederkehrende bakterielle Infektionen
Candidose der Bronchien, Trachea oder Lunge
Candidose des Oesophagus
Invasiver Gebärmutterhalskrebs
Disseminierte oder extrapulmonale Coccidioidomycose
Extrapulmonale Cryptococcosis
Chronische intestinale Cryptosporidiose
CMV-Infektion (außer Leber, Milz oder Lymphknoten), CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
Enzephalopathie
Herpes simplex Infektion mit chronischer Ulzera (> 1 Monat), Bronchitis, Pneumonitis oder Oesophagitis
Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
Chronische intestinale Isosporiasis (> 1 Monat)
Kaposi-Sarkom
Lymphom (Burkitt, immunoblastisch oder primär zerebral)
Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii oder andere oder nicht identifizierte Mycobacterium-Spezies (disseminiert oder extrapulmonal)
Infektion mit Mycobacterium tuberculosis (pulmonal, disseminiert oder extrapulmonal)
Pneumonie durch Pneumocystis jirovecii
Wiederkehrende Pneumonie (> 2 innerhalb eines Jahres)
Fortschreitende multifokale Leukoenzephalopathie
Wiederkehrende Salmonellen-Septikämie
Zerebrale Toxoplasmose
Wasting-Syndrom
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention); CMV: Zytomegalie-Virus. Quelle: (9)

Abbildung 3-1 fasst die verschiedenen Phasen des Krankheitsverlaufs zusammen.

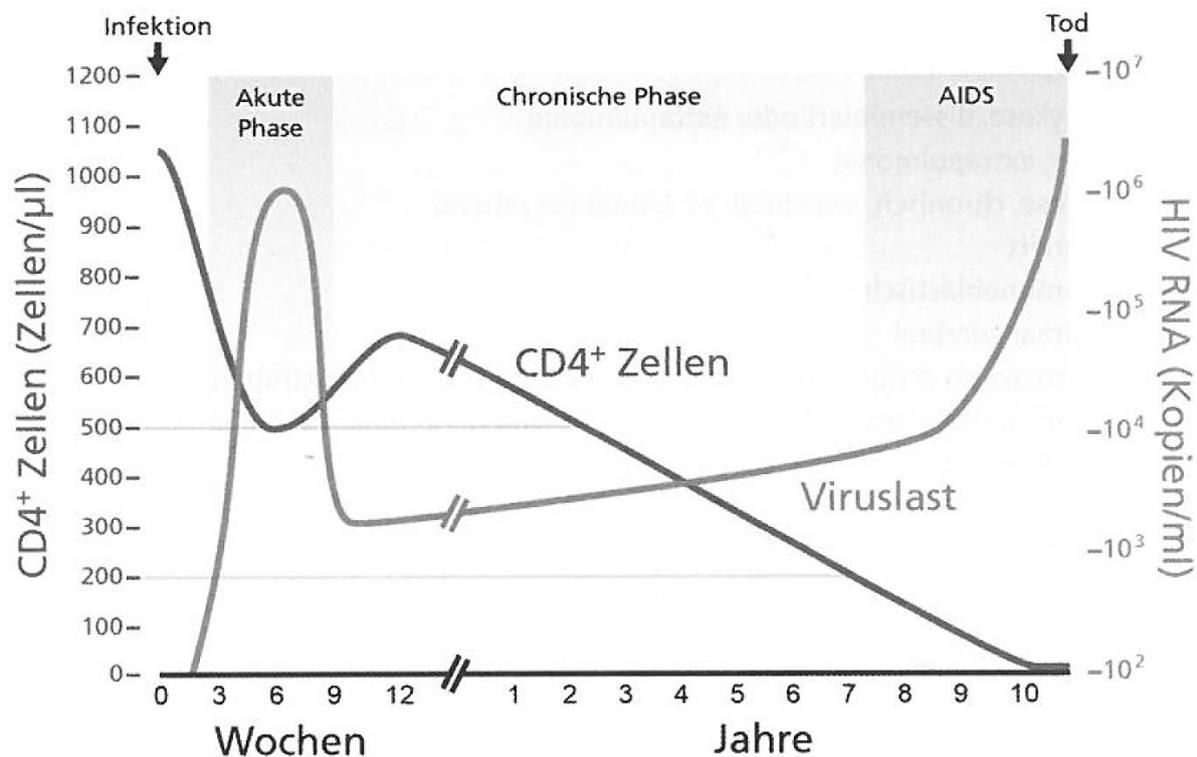


Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf der unbehandelten HIV-Infektion

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure.

Quelle: (2)

Um den Gesundheitszustand HIV-infizierter Patienten kategorisieren zu können, wurde 1993 die CDC-Klassifikation entwickelt, die 2008 und zuletzt 2014 überarbeitet wurde (siehe Tabelle 3-2). Bei Fortschreiten der Erkrankung wird der Patient entsprechend neu klassifiziert, kann allerdings bei Rückgang von Symptomen nicht wieder in ein niedrigeres Stadium eingeteilt werden (9).

Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 2014

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4-Zellen ^a
1	Keine	> 500/ µl oder ≥ 26 %
2	Keine	200-499/ µl oder 14-25 %
3	Dokumentierte AIDS-definierende Erkrankung	< 200/ µl oder < 14 %
Unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

a: Die Prozentangabe der CD4-Zellen bezieht sich auf die Gesamtzahl der Lymphozyten. Bei der Ermittlung des Stadiums hat die Zellzahl pro µl Vorrang vor dem prozentualen Anteil an CD4-Zellen. Der prozentuale Anteil wird nur bei Fehlen der Zellzahl betrachtet. AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; HIV: humanes Immundefizienzvirus.
Quelle: (9)

Zusätzlich zu den in Tabelle 3-2 dargestellten Stadien wurde in der Überarbeitung von 2014 das Stadium 0 definiert. Dieses Stadium deckt die sehr frühe HIV-Infektion mit widersprüchlichen Testergebnissen aufgrund einer noch nicht vollständig ausgeprägten Immunantwort ab. Eine Einstufung des Patienten in Stadium 0 erfolgt bei negativen oder unklaren Testergebnissen aus Antikörper-, kombinierten Antigen-/Antikörper- oder Nukleinsäuretests innerhalb von 180 Tagen vor dem ersten bestätigten positiven Testergebnis oder bei einer Reihe von Tests mit positivem Ergebnis für virale Marker wie dem p24-Antigen oder viraler DNA/RNA 180 Tage vor oder nach einem negativen Antikörper-Test (9).

Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Seit Einführung des ersten Medikamentes zur Behandlung der HIV-Infektion im Jahr 1987, den ersten Erfolgen bei Behandlung mit der Kombination von zwei Nukleosidanaloga im Jahr 1995 und dem Durchbruch mit PI 1996, wurde eine Vielzahl an Wirkstoffen und neuen Substanzklassen entwickelt (2).

Unbehandelt versterben Patienten nach Auftreten der ersten AIDS-definierenden Erkrankungen meist innerhalb knapp eines Jahres (8). Mit konsequenter lebenslanger ART haben diese Patienten mittlerweile eine nahezu normale Lebenserwartung verglichen mit der HIV-negativen Bevölkerung (10-12). Eine HIV-Infektion stellt grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar und eine Therapie muss lebenslang ohne Unterbrechung erfolgen (13). Zur Behandlung sind derzeit in Deutschland Wirkstoffe aus den folgenden fünf Substanzklassen zugelassen (2):

- Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- NNRTI
- PI, meist kombiniert mit einem sog. Booster
- Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
- Integrase-Inhibitoren (INI)

Die Leitlinien empfehlen eine Kombination bestehend aus zwei NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboosterten PI (13-15). Eine Kombinationstherapie mit Wirkstoffen aus verschiedenen Substanzklassen wird empfohlen, um das Risiko einer Resistenzbildung zu verringern (2).

Derzeit befinden sich in Deutschland über 30 zugelassene Präparate aus den eben beschriebenen Substanzklassen auf dem Markt für die Behandlung einer HIV-1-Infektion, darunter auch zahlreiche Fixdosiskombinationen. Die Wahl eines Therapieregimes richtet sich nach der individuellen Situation und einer bestehenden Krankengeschichte der Patienten. In den 1990er Jahren kamen erstmalig NNRTI auf den Markt und sind seitdem fester Bestandteil einer ART, auch wenn in den Empfehlungen der derzeit gültigen deutsch-österreichischen Leitlinie nur noch RPV genannt ist (13). Die deutsch-österreichische Leitlinie zur ART der HIV-1-Infektion empfiehlt derzeit die in Abbildung 3-2 dargestellten Wirkstoff-Kombinationen (13).

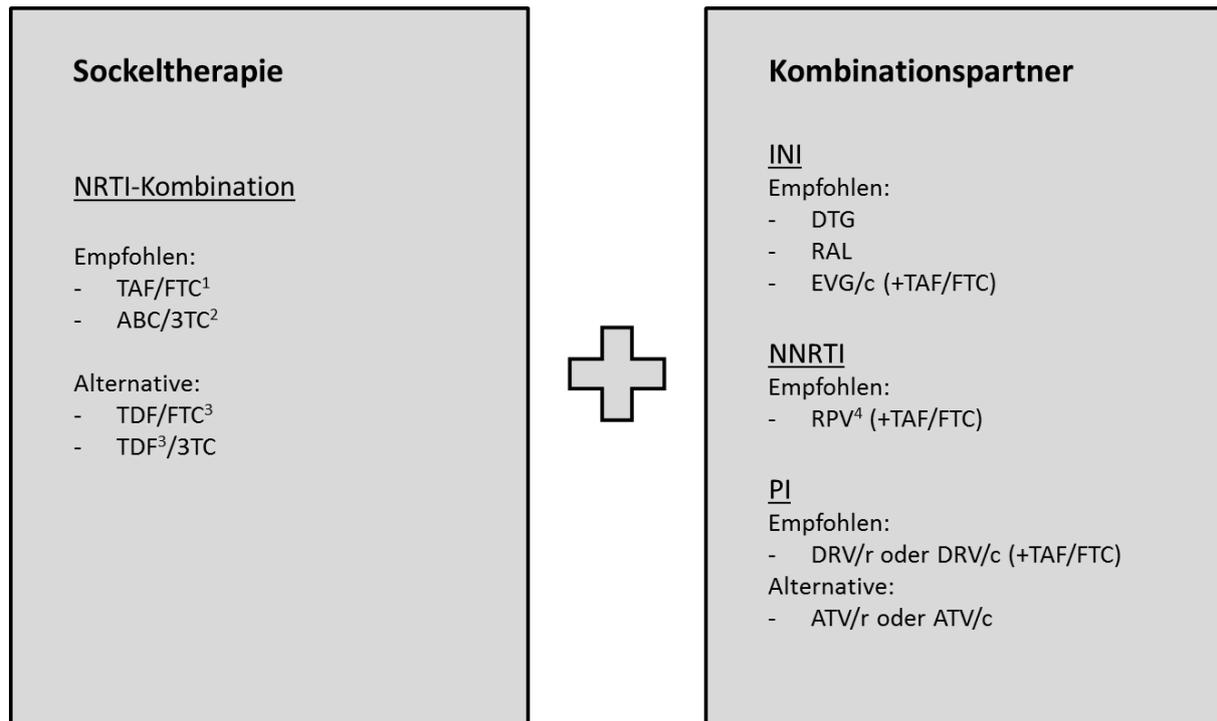


Abbildung 3-2: Empfohlene und alternative Möglichkeiten der antiretroviralen Therapie

1: Kein Einsatz bei Schwangerschaft; 2: Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie > 100.000 Kopien/ml oder hohem kardiovaskulärem Risiko; 3: auch in Eintablettenregimen (TDF/FTC/RPV; TDF/FTC/EVG/c) zugelassen; 4: Kein Einsatz bei HIV-RNA > 100.000 Kopien/ml (keine Zulassung)

3TC: Lamivudin; /c: Cobicistat als Booster; /r: Ritonavir als Booster; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HLA: humanes Leukozytenantigen; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; RAL: Raltegravir; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).

Quelle: verändert nach (13)

Etwa 11 % der Patienten in Deutschland weisen vor Beginn der ersten ART resistente HIV-1-Varianten auf. Daher sollte eine genotypische Resistenztestung erfolgen, um eine geeignete Therapie-Kombination für die Primärtherapie zu ermitteln (13). Im Verlauf der Therapie sollten die CD4 T-Lymphozytenzahl und HIV-RNA in regelmäßigen Abständen bestimmt werden, um ein Therapieversagen zeitnah erkennen und behandeln zu können (13).

Behandlungsbedingte Toxizität, insbesondere toxische Auswirkungen auf das ZNS, ist einer der häufigsten Gründe für einen Therapiewechsel (16). Eine schlechte Verträglichkeit des Medikamentes führt häufig zu einer geringeren Therapieadhärenz und folglich zum Fortschreiten der Erkrankung (16, 17). Auch die Vereinfachung der Therapie, also ein Wechsel von einer Kombinationstherapie mit mehreren Tabletten zu einer Fixdosiskombination in einer Tablette, ist mittlerweile ein häufiger Grund für einen Therapiewechsel (16).

Die ART erfordert eine kontinuierliche und lebenslange Einnahme der Wirkstoffe (13). Bereits kurze Unterbrechungen der Therapie können zu einem Anstieg der Viruslast und damit zu einem Therapieversagen, der Bildung von Resistenzen und einer Krankheitsprogression führen. Durch einen Anstieg der Viruslast nimmt zudem das Transmissionsrisiko zu (18).

HIV-Patienten haben mit modernen Therapien mittlerweile eine deutlich höhere Lebenserwartung, und mit steigendem Alter nimmt entsprechend die Wahrscheinlichkeit von altersbedingten Komorbiditäten zu. Aber auch bei Patienten unter 30 Jahren ist in Deutschland der Anteil an Patienten mit Komorbiditäten, die einer Behandlung bedürfen, hoch. Gehäuft treten kardiovaskuläre Erkrankungen und Störungen des Fettstoffwechsels auf (19). Die Behandlung dieser Erkrankungen kann zu Wechselwirkungen mit der ART führen und stellt somit eine neue Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit HIV-Infektion dar (20, 21). Immerhin ca. 40 % der Patienten in Deutschland nehmen Begleitmedikamente mit einem Potenzial für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen ein, welche eines engen Monitorings oder einer Dosisanpassung gemäß der jeweiligen ART bedürfen (19). Trotz großer Fortschritte in der Therapie der HIV-Infektion gibt es somit nach wie vor einen Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und einfacherem Einnahmeschema.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch DOR

Mit DOR steht ein neuer NNRTI der nächsten Generation mit dauerhafter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit für die ART von therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HIV-1-Infektion zur Verfügung. Im Gegensatz zu RPV, der aktuellen Empfehlung für einen NNRTI in der deutsch-österreichischen Leitlinie, kann DOR unabhängig der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingesetzt werden.

In den in Modul 4 dargestellten Phase III-Studien DRIVE-FORWARD (MK-1439-018) und DRIVE-AHEAD (MK-1439A-021) und in der Phase II-Studie MK-1439-PN007 zeigte sich, dass DOR eine konstante virologische Suppression (< 50 Kopien/ml) unabhängig von der Viruslast zu Studienbeginn bewirkt (22-24). Das Nebenwirkungsprofil von DOR war in allen genannten Studien dem des jeweiligen Vergleichsarms ebenbürtig. Als vorteilhaft erwies sich die Behandlung mit DOR insbesondere hinsichtlich der ZNS-assoziierten Nebenwirkungen, des Lipidprofils (LDL und non-HDL) und der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (22-24). Im indirekten Vergleich mit DTG zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von DOR gegenüber DTG, bei gleichzeitiger Verringerung von UE, die sich speziell bei den Endpunkten SUE und der SOC Psychiatrische Ereignisse zeigt (siehe auch Modul 4A). Die Phase III-Studie DRIVE-SHIFT (MK-1439A-024) belegt zudem eine nicht-unterlegene Wirksamkeit von DOR als FDC im Vergleich zur Fortführung einer bestehenden ART bei HIV-1-infizierten Patienten, deren Viruslast zu Studienbeginn länger als sechs Monate supprimiert war (25).

Eine Hyperlipidämie zählt zu den bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei HIV-Patienten häufig zu finden sind (26, 27). Viele ART haben einen negativen Effekt auf die Lipid- und Triglycerid-Werte (28). Patienten, die mit DOR behandelt wurden, wiesen in den Phase III-Studien bessere Lipidprofile auf als die Patienten im Vergleichsarm. Im Vergleich zum Ausgangswert wurde größtenteils eine klinische Verbesserung der Lipidwerte deutlich (22, 23).

Im Hinblick auf das ZNS riefen die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF in der Studie DRIVE-AHEAD sowie die Kombination von DOR mit TDF/FTC in der Studie MK-1439-PN007 signifikant weniger neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Schwindel, Schlafstörungen und verändertes Sensorium/Empfindungsvermögen als die Vergleichstherapie EFV/FTC/TDF bzw. EFV + TDF/FTC hervor (22, 24).

Zudem unterscheidet sich DOR von anderen NNRTI hinsichtlich Nebenwirkungen auf die Haut. Hautausschläge – eine bekannte Nebenwirkung vieler NNRTI (2) – traten unter der Therapie mit DOR in den Studien DRIVE-AHEAD (MK-1439A-021) und MK-1439-PN007 seltener auf als im Vergleichsarm (22, 24).

Wie eine Studie von Khallileh et al. zeigte, führt DOR nicht zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls (29), einem Effekt, der hingegen unter der Therapie mit dem von der deutsch-österreichischen Leitlinie empfohlenen NNRTI RPV sowie EFV und einigen PI beobachtet werden kann (13, 30, 31).

Im Gegensatz zu einigen anderen ART führt DOR nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten wie Statinen, Protonenpumpen-Inhibitoren, bestimmten Antibiotika und oralen Kontrazeptiva eingenommen werden. Auch eine gleichzeitige Einnahme von säurereduzierenden Agenzien wie Pantoprazol und aluminium- oder magnesiumhaltigen Antazida ist mit DOR möglich (29, 32-36). Gerade für den durch wirksame ART immer größer werdenden Anteil an älteren HIV-infizierten Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten sowie einem erhöhten Wechselwirkungsrisiko zwischen Begleitmedikation und ART ist diese Eigenschaft von DOR von hoher Relevanz. Die meisten NNRTI haben eine relativ niedrige Resistenzschwelle. Insbesondere bei NNRTI der ersten Generation reicht oft eine einzelne Mutation im Virus-Genom für eine vollständige Resistenz des Virus gegenüber der Therapie aus. DOR zeigte in vitro sowohl gegen das Wildtyp-Virus als auch gegen HIV-1 mit den klassischen NNRTI-Resistenzen (K103N, Y181C und G190A) eine antiretrovirale Wirkung (22, 23, 37-39). Im Vergleich zu RPV und EFV ließen sich deutlich höhere inhibitorische Quotienten gegenüber den klassischen NNRTI-Resistenzen K103N, Y181C und K103N/Y181C erkennen. Diese in vitro-Daten deuten insgesamt darauf hin, dass DOR im Vergleich zu RPV und EFV eine höhere Resistenzbarriere aufweisen könnte (37, 38, 40-42).

DOR bietet des Weiteren eine Flexibilität für den Patienten und den behandelnden Arzt: mit DOR als Monopräparat ist eine Kombination mit anderen Wirkstoffen möglich, um ein bestmögliches, patientenindividuelles Therapieschema zusammenzustellen. Die Fixdosiskombination von DOR mit TDF und 3TC als Arzneimittel Delstrigo® bietet dem

Patienten mit der täglichen Einnahme von lediglich einer Tablette den Vorteil einer einfacheren Therapie. Die Einnahme von DOR kann zudem unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen (43). Diese Punkte können maßgeblich zu einer höheren Therapieadhärenz des Patienten und somit einem stabileren Behandlungserfolg beitragen.

Fazit

Insgesamt kann DOR einen bestehenden therapeutischen Bedarf mittels guter Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie nur wenigen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln decken – vor allem im Vergleich mit den bereits zugelassenen Vertretern der Substanzklasse der NNRTI.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Da HIV-Infektionen zu den nach § 7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) meldepflichtigen Krankheiten gehören, muss der Nachweis einer HIV-Infektion nichtnamentlich direkt an das RKI gemeldet werden. Das RKI hat den Auftrag, die gesammelten Daten unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Neben den HIV-Melddaten nutzt das RKI die ebenfalls an das RKI gemeldeten AIDS-Fallberichte und HIV/AIDS-Todesfallberichte, sowie die Todesursachen-Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit Ursache HIV und die bundesweiten Daten zu Verschreibung von antiretroviralen Medikamenten bei gesetzlich versicherten Patienten, um einmal jährlich im Rahmen des Epidemiologischen Bulletin eine Schätzung der Zahl der Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland zu veröffentlichen (4). Die veröffentlichten Daten werden dabei in jedem Jahr auf Grundlage aller zur Verfügung stehenden Informationen neu berechnet, so dass Vergleiche zwischen den Angaben zu den verschiedenen Jahren nur eingeschränkt möglich sind (4).

Diese Veröffentlichungen des RKI bilden die wichtigste Grundlage für die im Folgenden dargestellten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz.

Angaben zur Prävalenz

Im Jahr 2017 lebten ca. 74.800 Personen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion in Deutschland. Der Anteil der Männer liegt dabei mit 59.800 Betroffenen bei etwa 80 %. Die Anzahl der mit HIV diagnostizierten Frauen betrug im Jahr 2017 ca. 14.900 (4).

Die Gesamtzahl der mit HIV-infizierten Personen in Deutschland wächst seit dem Jahr 2000 linear an und hat sich seitdem von unter 40.000 auf über 86.000 Betroffene mehr als verdoppelt (4).

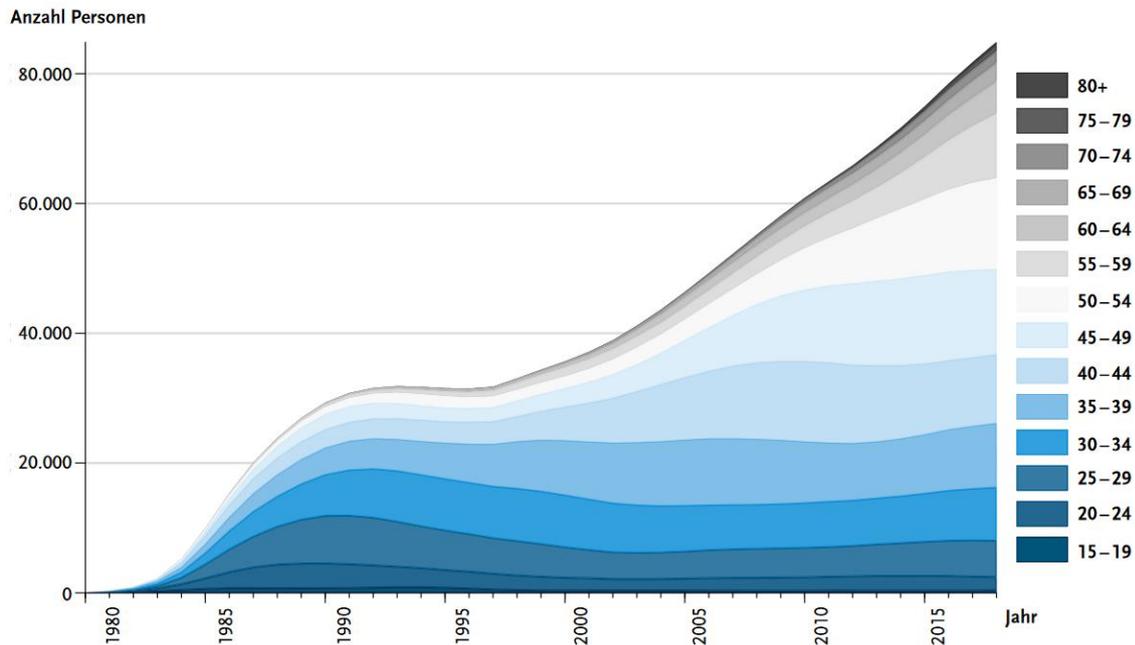


Abbildung 3-3 zeigt, dass die Anzahl der unter 40-Jährigen mit HIV lebenden Menschen in den letzten 25 Jahren annähernd unverändert geblieben ist. Die Anzahl der über 40-Jährigen nimmt dagegen seit den 1990er Jahren beständig zu (4).

Dieser Anstieg ist zum einen auf den Alterungsprozess der infizierten Population und auf die verminderte Sterblichkeit durch die Einführung und die gute Wirksamkeit der ART zurückzuführen. Im Jahr 2017 befanden sich 92 % der mit HIV-infizierten und diagnostizierten Patienten unter Therapie. Zum anderen ist jedoch auch eine gestiegene Anzahl an Neuinfektionen in höheren Altersgruppen zu beobachten (4).

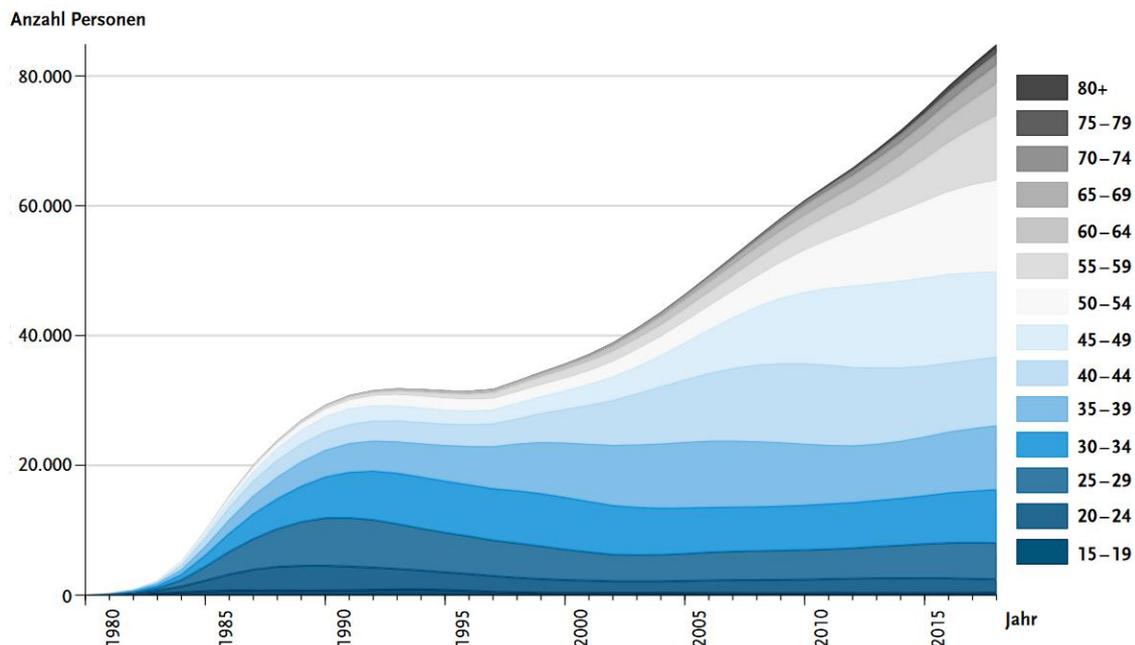


Abbildung 3-3: Geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV nach 5-Jahres-Altersgruppen

(ohne Transfusions-assoziierte und Mutter-Kind-Infektionen), 1980-2017

Quelle: (4)

Angaben zur Inzidenz

Die Zahl der Neuinfektionen ist seit 2006 annähernd konstant. Für das Jahr 2017 wird von insgesamt 2.700 Neuinfektionen² (2.100 Männer, 550 Frauen) ausgegangen. Von den 3.300³ gestellten HIV-Erstdiagnosen im Jahr 2017 wurde bei 1.100 Personen bereits ein fortgeschrittener Immundefekt diagnostiziert, 510 Patienten wurden mit AIDS diagnostiziert (4). Von den HIV-Neuinfektionen im Jahr 2017 waren 63,0 % MSM, 16,3 % Frauen und 8,5 % Männer, die sich auf heterosexuellem Weg infiziert haben, sowie 11,8 % Personen, die sich bei intravenösem Drogenkonsum infiziert haben.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

² HIV-Infektionen, die von Menschen mit Herkunft außerhalb Deutschlands im Ausland erworben wurden und später in Deutschland diagnostiziert wurden („Auslandsinfektionen“), sind hier nicht enthalten (4).

³ Diese Schätzung wurde berechnet aus den gemeldeten Erstdiagnosen und einem Teil der unklaren Meldungen (nicht eindeutig als Erst- oder Doppelmeldung erkennbar). Im Unterschied zu der Zahl der HIV-Neuinfektionen enthält die Zahl der HIV-Erstdiagnosen auch die in Deutschland diagnostizierten Auslandsinfektionen (4).

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zahl der Neuerkrankungen blieb in den letzten drei Jahren nahezu konstant (4, 44, 45). Für das Jahr 2017 wird von 2.700 Neuerkrankungen ausgegangen (4). Unter der Annahme, dass die Neuerkrankungsrate auch in den nächsten fünf Jahren weiterhin konstant bleibt, wird auch für die Jahre 2020-2024 von ca. 2.700 Neuerkrankungen pro Jahr ausgegangen.

Durch die derzeit zur Verfügung stehenden sehr wirksamen ART haben die Patienten mittlerweile eine nahezu normale Lebenserwartung im Vergleich mit der HIV-negativen Bevölkerung (2). Die Anzahl der Patienten, die an den Folgen einer HIV-Infektion oder an AIDS versterben, war mit ca. 450 Betroffenen ebenfalls in den letzten Jahren konstant. Demzufolge wird sich die Prävalenz in den nächsten Jahren stetig erhöhen. Ausgehend von > 86.100 HIV-infizierten Personen im Jahr 2017 und einem Anstieg um ca. 2.250 Patienten pro Jahr, erhöht sich die Anzahl der Menschen mit HIV oder AIDS bis zum Jahr 2024 auf 101.850 (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Entwicklung Inzidenz und Prävalenz (2017-2024)

Jahr	Inzidenz	Todesfälle	Zahl der Menschen mit HIV/AIDS in Deutschland
2017	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	>86.100 (80.100-92.600)
2018	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	88.350 (82.130-95.080)
2019	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	90.600 (84.160-97.560)
2020	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	92.850 (86.190-100.040)
2021	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	95.100 (88.220-102.520)
2022	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	97.350 (90.250-105.000)
2023	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	99.600 (92.280-107.480)
2024	2.700 (2.500-2.900)	450 (420-470)	101.850 (94.310-109.960)
a: (4)			
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; HIV: humanes Immundefizienzvirus.			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln –

(http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Doravirin	Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten: 9.058 (6.039-12.467) Antiretroviral vorbehandelte Patienten: 62.950-69.203 (60.319-72.105)	Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten: 7.890 (5.260-10.859) Antiretroviral vorbehandelte Patienten: 54.830-60.276 (52.538-62.804)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt auf Basis der Angaben des RKI und weiterer Literatur in mehreren Schritten. Die Herleitung erfolgt getrennt für die Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten und für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten analog zum Vorgehen des G-BA (46).

Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten

Abbildung 3-4 zeigt die einzelnen Schritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten.

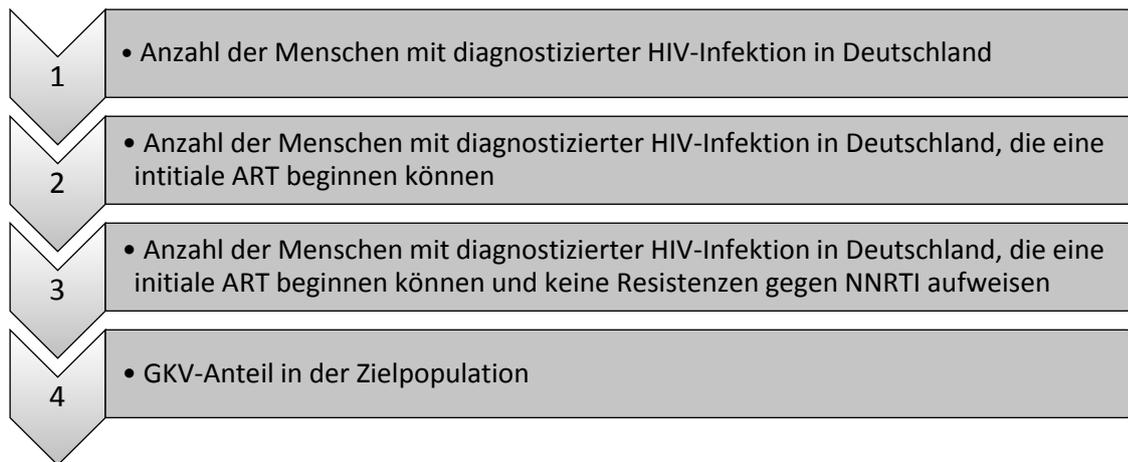


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

1. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland

Die aktuellsten Zahlen zur Schätzung der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland liegen für das Jahr 2017 vor. Zu diesem Zeitpunkt lebten 74.800 (Spanne: 69.000-80.900) Personen in Deutschland mit einer diagnostizierten HIV-Infektion (4).

2. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die eine initiale ART beginnen können

Im Jahr 2017 befanden sich 68.800 (Spanne: 66.000-71.600) Patienten unter ART (4). Es ist unklar, ob bei dieser Angabe Patienten, die bereits vorher unter Therapie standen und die Therapie abbrechen oder unterbrechen, berücksichtigt werden. Die im Folgenden gemachte Schätzung zur Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten stellt daher möglicherweise eine leichte Überschätzung dar. Aus den hier dargestellten Angaben ergeben sich für das Jahr 2017 6.000 Patienten (Spanne: 3.000-9.300) die eine initiale ART starten. Unter der Annahme, dass die Zahl der Erstdiagnosen mit ca. 3.300 (Spanne: 3.200-3.500) im Jahr 2018 weiterhin konstant bleibt, erhöht sich die Anzahl der Patienten mit diagnostizierter HIV-Infektion, die eine ART beginnen können, auf 9.300 (Spanne: 6.200-12.800).

3. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die eine initiale ART beginnen können und keine Resistenzen gegen NNRTI aufweisen

Eine Therapie mit DOR sollte nur bei Patienten mit vorliegender HIV-1-Infektion und ohne Hinweise auf Virusresistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI eingeleitet werden. Da bereits bei der Ansteckung mit HIV resistente Virusmutanten übertragen werden können, sind Primärresistenzen gegen die unterschiedlichen Substanzklassen auch bei Patienten, die noch keine ART bekommen haben, für die Auswahl des optimalen Therapieregimes von großer Bedeutung. Die Prävalenz von Primärresistenzen liegt in Deutschland relativ stabil bei

10-12 % (47-49). Für die Substanzklasse der NNRTI wurde Primärresistenzen zwischen 2,4-2,8 % berichtet (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenz von Primärresistenzen in Deutschland

Studie (Quelle)	Land	Berichtete Resistenzen
RESINA Studie (47)	Deutschland (Nordrhein-Westfalen)	Primärresistenzen gesamt: 9,2 % Primärresistenzen NNRTI: 2,8 %
HIV-1 Serokonverter-Studie (49)	Deutschland	Primärresistenzen gesamt: 11,9 % Primärresistenzen NNRTI: 2,4 %
Molekulare Surveillance von HIV-Neudiagnosen (MolSurv_HIV) (48)	Deutschland	Primärresistenzen gesamt: 10,8 % Primärresistenzen NNRTI: 2,6 %
HIV(-1): humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.		

Für die Herleitung der Zielpopulation wird basierend auf den vorliegenden Publikationen von durchschnittlich 2,6 % der Patienten ausgegangen, die aufgrund von Primärresistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI nicht für eine initiale ART mit DOR geeignet sind. Die Anzahl der Patienten reduziert sich somit um 241,8 (Spanne: 161,2-332,8) auf 9.058 (Spanne: 6.039-12.467) Patienten.

4. GKV-Anteil in der Zielpopulation

Die aktuellsten Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit melden für das Jahr 2017 72.229.000 GKV-Versicherte (Stand Juni 2018) (50). Das Statistische Bundesamt gibt die derzeitige Bevölkerung in Deutschland mit 82.887.000 an (Stand 30.06.2018, basierend auf Grundlage des Zensus 2011) (51). Für die Berechnung des GKV-Anteils in der Zielpopulation wird demzufolge von 87,1 % ausgegangen. Somit ergeben sich 7.890 (Spanne: 5.260-10.859) antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-Patienten in der GKV.

Tabelle 3-6 zeigt die zusammenfassend die einzelnen Schritte zur Herleitung der Patientenanzahl in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten.

Tabelle 3-6: Herleitung der Patientenanzahl in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten

Schritt	Anzahl der Patienten			Quelle
	Anzahl	Untergrenze	Obergrenze	
1. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland	74.800	69.000	80.900	(4)
2. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die eine initiale ART beginnen können	9.300	6.200	12.800	(4) und eigene Berechnung

Schritt	Anzahl der Patienten			Quelle
	Anzahl	Untergrenze	Obergrenze	
3.a Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die eine initiale ART beginnen können und Resistenzen gegen NNRTI aufweisen (Annahme: Primärresistenz NNRTI 2,6 %)	241,8	161,2	332,8	(47, 49)
3.b Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die eine initiale ART beginnen können und <u>keine</u> Resistenzen gegen NNRTI aufweisen	9.058	6.039	12.467	Eigene Berechnung
4. GKV-Patienten in der Zielpopulation (Annahme: 87,1 %)	7.890	5.260	10.859	(50, 51)

ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Abbildung 3-5 zeigt die einzelnen Schritte zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten.

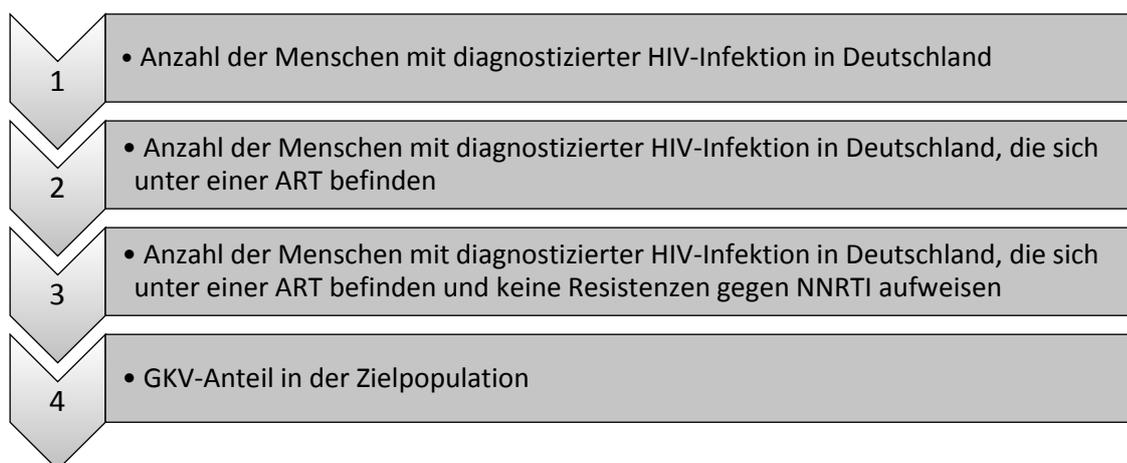


Abbildung 3-5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

1. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland

Die aktuellsten Zahlen zur Schätzung der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland liegen für das Jahr 2017 vor. Zu diesem Zeitpunkt lebten 74.800 (Spanne: 69.000-80.900) Personen in Deutschland mit einer diagnostizierten HIV-Infektion (4).

2. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die sich unter einer ART befinden

Im Jahr 2017 befanden sich 68.800 (Spanne: 66.000-71.600) Patienten unter ART (4). Es ist unklar, ob bei dieser Angabe Patienten, die bereits vorher unter Therapie standen und die Therapie abbrachen oder unterbrachen, berücksichtigt werden. Die im Folgenden gemachte Schätzung zur Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten stellt daher möglicherweise eine leichte Unterschätzung dar. Unter der Annahme, dass die Zahl der Neuinfektionen mit ca. 2.700 (Spanne: 2.500-2.900), die Zahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten mit ca. 450 (Spanne: 420-470) (4) im Jahr 2018 weiterhin konstant bleiben, erhöht sich die Anzahl der Patienten mit diagnostizierter HIV-Infektion, die sich unter einer ART befinden, auf 71.050 (Spanne: 68.080-74.030).

3. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die sich unter einer ART befinden und keine Resistenzen gegen NNRTI aufweisen

Eine Therapie mit DOR sollte nur bei Patienten mit vorliegender HIV-1-Infektion und ohne Hinweise auf Virusresistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI eingeleitet werden. Obwohl das Auftreten von Resistenzen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren durch die verfügbaren hochwirksamen Therapien abnahm (2), ist dennoch eine höhere Anzahl an Resistenzen als in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten zu beobachten. Durch einen zwingend notwendigen Resistenztest (13, 14) kann somit auch für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten ein optimales Therapieregime gewählt werden. Unter der Annahme, dass die Anzahl der erworbenen Resistenzen in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten weiter abnimmt, wird für die Berechnung der Zielpopulation eine Spanne angegeben, die als untere Grenze die für die Primärresistenzen berichtete Prävalenz von 2,6 % und als obere Grenze die bereits zuvor in der Nutzenbewertung herangezogene Prävalenz für NNRTI-Resistenzen von 11,4 % berücksichtigt (47-49, 52).

Für die Herleitung der Zielpopulation wird somit basierend auf den vorliegenden Quellen von durchschnittlich 2,6-11,4 % der Patienten ausgegangen, die aufgrund von Resistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI nicht für eine ART mit DOR geeignet sind. Die Anzahl der Patienten reduziert sich somit um 1.847-8.100 (Spanne: 1.770-8.439) auf 62.950-66.310 (Spanne: 60.319-72.105) Patienten.

4. GKV-Anteil in der Zielpopulation

Die aktuellsten Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit melden für das Jahr 2018 72.229.000 GKV-Versicherte (Stand Juni 2018) (50). Das Statistische Bundesamt gibt die derzeitige Bevölkerung in Deutschland mit 82.887.000 an (Stand 30.06.2018, basierend auf Grundlage des Zensus 2011) (51). Für die Berechnung des GKV-Anteils in der Zielpopulation wird demzufolge von 87,1 % ausgegangen. Somit ergeben sich 54.830-60.276 (Spanne: 52.538-62.804) antiretroviral vorbehandelte HIV-Patienten in der GKV.

Tabelle 3-8 zeigt die zusammenfassend die einzelnen Schritte zur Herleitung der Patientenzahl in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten.

Tabelle 3-7: Herleitung der Patientenzahl in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten

Schritt	Anzahl der Patienten			Quelle
	Anzahl	Untergrenze	Obergrenze	
1. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland	74.800	69.000	80.900	(4)
2. Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die sich unter ART befinden	68.800	66.000	71.600	(4) und eigene Berechnung
3.a Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die sich unter ART befinden und Resistenzen gegen NNRTI aufweisen (Annahme: NNRTI 2,6-11,4 %)	1.847-8.100	1.770	8.439	(47-49)
3.b Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion in Deutschland, die sich unter ART befinden und <u>keine</u> Resistenzen gegen NNRTI aufweisen	62.950-69.203	60.319	72.105	Eigene Berechnung
4. GKV-Patienten in der Zielpopulation (Annahme: 87,1 %)	54.830-60.276	52.538	62.804	(50, 51)
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Doravirin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion - Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	Hinweis auf nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	7.890 (5.260-10.859)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Population der erwachsenen antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion konnte gegenüber der zVT DTG Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Wenn möglich wurden aktuelle Veröffentlichungen aus Peer-Review Journals, aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien oder deutschen Fachinformationen als Quellen verwendet. Daten zu Prävalenz und Inzidenz der HIV-Infektion in Deutschland sind dem epidemiologischen Bulletin (47/2018) des RKI entnommen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden Daten des RKI, des Bundesgesundheitsministeriums und des statistischen Bundesamts sowie aktuelle Veröffentlichungen (47-49) verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber HIV-Infektion/AIDS. 2016. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html. [Zugriff am: 14.11.2018]
2. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2018/2019. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
3. UNAIDS. Fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic. 2017. Verfügbar unter: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. [Zugriff am: 14.11.2018]
4. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 47/2018. 2018. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff
5. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV and STI prevention among men who have sex with men. 2015. Verfügbar unter: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/hiv-sti-prevention-among-men-who-have-sex-with-men-guidance.pdf>. [Zugriff am: 14.11.2018]
6. Coffin J, Swanstrom R. HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(1):a012526.
7. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. Lancet. 2000;355(9210):1131-7.
8. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? AIDS. 2002;16(4):597-603.
9. Centers for Disease Control Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-03):1-10.
10. Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. AIDS. 2017;31(3):427-36.

11. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Jr., Klein DB, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;73(1):39-46.
12. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11(5):492-500.
13. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (Version 7). 2017. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2018]
14. European AIDS Clinical Society. Leitlinien Version 9.0 (deutsch). 2017. Verfügbar unter: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2018. Verfügbar unter: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2018]
16. Carrero-Gras A, Antela A, Munoz-Rodriguez J, Diaz-Menendez M, Viciano P, Torrella-Domingo A, et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19819.
17. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care.* 2013;25(4):400-14.
18. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS.* 2011;25(3):279-90.
19. Funke B, Esser S, Stellbrink H-J, Spinner CD, Wursthorn K, Witte V. BESIDE - High prevalence of comorbidities and concomitant medication in HIV-infected patients in Germany carries a high potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy. EACS Conference Milan, Italy. 2017.
20. Chary A, Nguyen NN, Maiton K, Holodniy M. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(12):1329-52.
21. Smith JM, Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS.* 2017;31 Suppl 2:S173-S84.
22. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439A-021 (Woche 96): A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2018.
23. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439-018 (Woche 96): A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily Plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/ KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2018.

24. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439-007: Multicenter, Double-Blind, Randomized, 2-Part, Dose Ranging Study to Compare the Safety, and Antiretroviral Activity of MK-1439 Plus TRUVADA™ Versus Efavirenz Plus TRUVADA™ in Antiretroviral Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Patients. 2017.
25. Kumar P, Johnson MA, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, et al. Switch to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. Presented at the IDWeek 2018, San Francisco, USA. 2018.
26. Gallant J, Hsue PY, Shrey S, Meyer N. Comorbidities Among US Patients With Prevalent HIV Infection-A Trend Analysis. *J Infect Dis.* 2017;216(12):1525-33.
27. van der Valk M, Reiss P. Noncommunicable Diseases in People Living With HIV: Time for Integrated Care. *J Infect Dis.* 2017;216(12):1481-3.
28. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Moller N, Rickenbach M, d'Arminio Monforte A, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles? *J Infect Dis.* 2004;189(6):1056-74.
29. Khalilieh SG, Yee KL, Fan L, Liu R, Heber W, Dunzo E, et al. A Randomized Trial to Assess the Effect of Doravirine on the QTc Interval Using a Single Supratherapeutic Dose in Healthy Adult Volunteers. *Clin Drug Investig.* 2017;37(10):975-84.
30. Ford N, Lee J, Andrieux-Meyer I, Calmy A. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rilpivirine: systematic review with an emphasis on resource-limited settings. *HIV AIDS (Auckl).* 2011;3:35-44.
31. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, Akinsete O, Henry K, January CT, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet.* 2005;365(9460):682-6.
32. Anderson MS, Gilmartin J, Cilissen C, De Lepeleire I, Van Bortel L, Dockendorf MF, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. *Antivir Ther.* 2015;20(4):397-405.
33. Sanchez RI, Fillgrove KL, Yee KL, Liang Y, Lu B, Tatavarti A, et al. Characterisation of the absorption, distribution, metabolism, excretion and mass balance of doravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in humans. *Xenobiotica.* 2018:1-11.
34. Khalilieh S, Yee KL, Sanchez RI, Triantafyllou I, Fan L, Maklad N, et al. Results of a Doravirine-Atorvastatin Drug-Drug Interaction Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2).
35. Yee KL, Khalilieh SG, Sanchez RI, Liu R, Anderson MS, Manthos H, et al. The Effect of Single and Multiple Doses of Rifampin on the Pharmacokinetics of Doravirine in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 2017;37(7):659-67.
36. Colombier MA, Molina JM. Doravirine: a review. *Curr Opin HIV AIDS.* 2018;13(4):308-14.
37. Feng M, Wang D, Grobler JA, Hazuda DJ, Miller MD, Lai MT. In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):590-8. Epub 2014/11/12.
38. Usach I, Melis V, Peris JE. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:1-14. Epub 2013/09/07.

39. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439A-30 (Woche 48): A Phase 2a Multicenter, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects with Selected Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) Transmitted Resistance Mutations. 2018.
40. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ, et al. Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2241-7.
41. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro® (Doravirin 100 mg); Stand der Information: November 2018.
42. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo® (Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil 100 mg/300 mg/245 mg); Stand der Information: November 2018.
43. Behm MO, Yee KL, Liu R, Levine V, Panebianco D, Fackler P. The Effect of Food on Doravirine Bioavailability: Results from Two Pharmacokinetic Studies in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig.* 2017;37(6):571-9.
44. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 45/2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff
45. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 47/2017. 2017. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47_17.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 14.11.2018]
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4872/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
47. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H, et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology.* 2012;55(2):154-9.
48. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C, et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill.* 2017;22(2).
49. Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kucherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One.* 2014;9(5):e95956.
50. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juni. 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
51. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 14.11.2018]

52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365	1
Doravirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tag 1 Tablette Tenofoviridisoproxil/ Tag	365	1
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofovirafenamid/ Tag	365	1
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365	1
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tag 1 Tablette Tenofoviridisoproxil/ Tag	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365	1
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365	1
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tag 1 Tablette Tenofoviridisoproxil/ Tag	365	1
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365	1
Antiretroviral vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 2 Tabletten Raltegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 2 Tabletten Raltegravir/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365	1
Raltegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 2 Tabletten Raltegravir/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365	1
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Protease-Inhibitoren</i>				
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Darunavir/ Tag 1 Tablette Cobicistat/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Darunavir/ Tag 1 Tablette Ritonavir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
		Kontinuierlich 2 Tabletten Darunavir/ Tag 2 Tabletten Ritonavir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung der HIV-1-Patienten erfolgt kontinuierlich und lebenslang (1). Die Angaben zum Behandlungsmodus sind aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (2-22). Alle aufgeführten Therapieoptionen müssen täglich eingenommen werden. Die Anzahl der einzunehmenden Tabletten variiert jedoch zwischen den aufgeführten Therapieregimen, abhängig von der Verfügbarkeit von Fixdosiskombinationen (2, 3 bzw. 4 Wirkstoffe in einer Tablette).

Im Rahmen der ART werden Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen kombiniert, meist zwei Arzneimittel aus der Klasse der NRTI mit einem dritten Partner aus einer weiteren Substanzklasse (1, 23, 24).

DOR wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt. Entsprechend der Backbone-Komponenten der zVT, werden in diesem Abschnitt die Therapiekosten von DOR in Kombination mit FTC und TDF, FTC und TAF und in Kombination mit ABC und 3TC dargestellt.

Die vom G-BA benannten zVT in der Population der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, DTG und RPV, können ebenfalls mit den genannten Kombinationen aus zwei NRTI verabreicht werden.

Für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten hat der G-BA die zVT „patientenindividuelle Therapie“ benannt. In der Indikation HIV gibt es eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel, die jedoch z. T. obsolet sind und im Versorgungskontext nicht

mehr eingesetzt werden. Die vorgenommene repräsentative Auswahl an Therapieoptionen für antiretroviral vorbehandelte Patienten in diesem Abschnitt beruht auf den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie, die zwar für therapie-naive Patienten ausgesprochen werden, aber dennoch auch für therapieerfahrene Patienten genauso in Betracht gezogen werden können (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365
Doravirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tag 1 Tablette Tenofoviridisoproxil/ Tag	365
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofovirafenamid/ Tag	365
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>			
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tag 1 Tablette Tenofoviridisoproxil/ Tag	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren</i>			
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Tag	365
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tag 1 Tablette Tenofoviridisoproxil/ Tag	365
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365
Antiretroviral vorbehandelte Patienten			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>			
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Dolutegravir/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 2 Tabletten Raltegravir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 2 Tabletten Raltegravir/ Tag 1 Tablette Abacavir/ Lamivudin/ Tag	365
Raltegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 2 Tabletten Raltegravir/ Tag 2 Tabletten Abacavir/ Tag 1 Tablette Lamivudin/ Tag	365
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>			
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Rilpivirin/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Protease-Inhibitoren</i>			
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Darunavir/ Tag 1 Tablette Cobicistat/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich 1 Tablette Darunavir/ Tag 1 Tablette Ritonavir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
		Kontinuierlich 2 Tabletten Darunavir/ Tag 2 Tabletten Ritonavir/ Tag 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/ Tag	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 200 mg + 245 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofovirdisoproxil: DDD 245 mg x 365 Tage = 89.425 mg
Doravirin + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 200 mg + 245 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg 365 Tabletten/ Jahr: Tenofovirdisoproxil: DDD 245 mg x 365 Tage = 89.425 mg
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralafenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 365 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 730 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 2 x 300 mg x 365 Tage = 219.000 mg 365 Tabletten/ Jahr: Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 245 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviridisoproxil: DDD 245 mg x 365 Tage = 89.425 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 245 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg 365 Tabletten/ Jahr: Tenofoviridisoproxil: DDD 245 mg x 365 Tage = 89.425 mg
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofovirafenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 365 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 730 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 2 x 300 mg x 365 Tage = 219.000 mg 365 Tabletten/ Jahr: Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 245 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviridisoproxil: DDD 245 mg x 365 Tage = 89.425 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 245 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg 365 Tabletten/ Jahr Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofovirdisoproxil: DDD 245 mg x 365 Tage = 89.425 mg
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 245 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg 365 Tabletten/ Jahr: Tenofovirdisoproxil: DDD 245 mg x 365 Tage = 89.425 mg
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralafenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg 365 Tabletten/ Jahr Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg 365 Tabletten/ Jahr Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg 730 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 2 x 300 mg x 365 Tage = 219.000 mg 365 Tabletten/ Jahr: Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 365 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	100 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Doravirin: 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 730 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 2x 300 mg x 365 Tage = 219.000 mg 365 Tabletten/ Jahr Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 365 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	365 Tabletten/ Jahr: Dolutegravir: DDD 50 mg x 365 Tage = 18.250 mg 730 Tabletten/ Jahr: Abacavir: DDD 2x 300 mg x 365 Tage = 219.000 mg 365 Tabletten/ Jahr Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800-1.200 mg + 200 mg + 25 mg	730 Tabletten/ Jahr: Raltegravir: DDD 2 x 400 mg bzw. 2 x 600 mg x 365 Tage = 292.000 mg bzw. 438.000 mg 365 Tabletten/ Jahr Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800-1.200 mg + 600 mg + 300 mg	730 Tabletten/ Jahr: Raltegravir: DDD 2 x 400 mg bzw. 2 x 600 mg x 365 Tage = 292.000 mg bzw. 438.000 mg 365 Tabletten/ Jahr Abacavir: DDD 600 mg x 365 Tage = 219.000 mg Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Raltegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800-1.200 mg + 600 mg + 300 mg	730 Tabletten/ Jahr: Raltegravir: DDD 2 x 400 mg bzw. 2 x 600 mg x 365 Tage = 292.000 mg bzw. 438.000 mg 730 Tabletten/ Jahr Abacavir: DDD 2 x 300 mg x 365 Tage = 219.000 mg 365 Tabletten/ Jahr Lamivudin: DDD 300 mg x 365 Tage = 109.500 mg
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	150 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg	365 Tabletten/ Jahr: Elvitegravir: DDD 150 mg x 365 Tage = 54.750 mg Cobicistat: DDD 150 mg x 365 Tage = 54.750 mg Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 10 mg x 365 Tage = 3.650 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	365 Tabletten/ Jahr: Rilpivirin: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg 365 Tabletten/ Jahr Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 25 mg x 365 Tage = 9.125 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Protease-Inhibitoren</i>				
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg	365 Tabletten/ Jahr: Darunavir: DDD 800 mg x 365 Tage = 292.000 mg Cobicistat: DDD 150 mg x 365 Tage = 54.750 mg Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 10 mg x 365 Tage = 3.650 mg
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg	365 Tabletten/ Jahr: Darunavir: DDD 800 mg x 365 Tage = 292.000 mg 365 Tabletten/ Jahr: Cobicistat: DDD 150 mg x 365 Tage = 54.750 mg 365 Tabletten/ Jahr: Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 10 mg x 365 Tage = 3.650 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 100 mg + 200 mg + 10 mg	365 Tabletten/ Jahr: Darunavir: DDD 800 mg x 365 Tage = 292.000 mg 365 Tabletten/ Jahr Ritonavir: DDD 100 mg x 365 Tage = 36.500 mg 365 Tabletten/ Jahr Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 10 mg x 365 Tage = 3.650 mg
			1.200 mg + 200 mg + 200 mg + 10 mg	730 Tabletten/ Jahr: Darunavir: DDD 2 x 600 mg x 365 Tage = 438.000 mg 730 Tabletten/ Jahr Ritonavir: DDD 2 x 100 mg x 365 Tage = 73.000 mg 365 Tabletten/ Jahr Emtricitabin: DDD 200 mg x 365 Tage = 73.000 mg Tenofoviralfenamid: DDD 10 mg x 365 Tage = 3.650 mg
DDD: definierte Tagesdosis; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahrestherapieverbrauch wurde auf Basis der Angaben zu den DDD in der amtlichen Fassung des ATC-Index vom Wissenschaftlichen Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) sowie auf Basis der Fachinformationen ermittelt (2-22, 25).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten		
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Pifeltro® (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Beta (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 60 Stück 99,92 €	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 92,38 € (1,77 € ^a , 5,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Doravirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Pifeltro [®] (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Emtriva (Emtricitabin 200 mg), Hartkapseln 30 Stück 302,41 € Tenofoviridisoproxil Cipla (Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 30 Stück 45,01 €	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 282,01 € (1,77 € ^a , 16,14 € ^b , 2,49 € ^c) 41,63 € (1,77 € ^a , 1,61 € ^b)
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviralaferamid	Pifeltro [®] (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralaferamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Pifeltro [®] (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Abacavir/Lamivudin Aliud (Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 30 Stück 567,49 €	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 539,31 € (1,77 € ^a , 26,41 € ^b)
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Pifeltro [®] (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Abacavir Accord (Abacavir 300 mg), Filmtabletten 60 Stück 348,55 € Lamivudin Teva (Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 80 Stück 587,61 € ^d	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 330,76 € (1,77 € ^a , 16,02 € ^b) 585,84 € (1,77 € ^a)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Beta (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 60 Stück 99,92 €	2.133,11 € (1,77 € ^a) 92,38 € (1,77 € ^a , 5,77 € ^b)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Emtriva (Emtricitabin 200 mg), Hartkapseln 30 Stück 302,41 € Tenofoviridisoproxil Cipla (Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 30 Stück 45,01 €	2.133,11 € (1,77 € ^a) 282,01 € (1,77 € ^a , 16,14 € ^b , 2,49 € ^c) 41,63 € (1,77 € ^a , 1,61 € ^b)
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofovirafenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	2.133,11 € (1,77 € ^a) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Triumeq (Dolutegravir 50 mg/ Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 90 Stück 3.532,18 €	3.530,41 € (1,77 € ^a)
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Abacavir/Lamivudin Aliud (Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 30 Stück 567,49 €	2.133,11 € (1,77 € ^a) 539,31 € (1,77 € ^a , 26,41 € ^b)
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Abacavir Accord (Abacavir 300 mg), Filmtabletten 60 Stück 348,55 € Lamivudin Teva (Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 80 Stück 587,61 € ^d	2.133,11 € (1,77 € ^a) 330,76 € (1,77 € ^a , 16,02 € ^b) 585,84 € (1,77 € ^a)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Eviplera (Rilpivirin 25 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 3.609,40 €	3.404,77 € (1,77 € ^a , 202,86 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Edurant (Rilpivirin 25 mg), Filmtabletten 30 Stück 374,22 € Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Beta (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 60 Stück 99,92 €	372,45 € (1,77 € ^a) 92,38 € (1,77 € ^a , 5,77 € ^b)
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Edurant (Rilpivirin 25 mg), Filmtabletten 30 Stück 374,22 € Emtriva (Emtricitabin 200 mg), Hartkapseln 30 Stück 302,41 € Tenofoviridisoproxil Cipla (Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 30 Stück 45,01 €	372,45 € (1,77 € ^a) 282,01 € (1,77 € ^a , 16,14 € ^b , 2,49 € ^c) 41,63 € (1,77 € ^a , 1,61 € ^b)
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Odefsey (Rilpivirin 25 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofovirafenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 3.524,71 €	3.324,92 € (1,77 € ^a , 198,02 € ^b)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Edurant (Rilpivirin 25 mg), Filmtabletten 30 Stück 374,22 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofovirafenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	372,45 € (1,77 € ^a) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Edurant (Rilpivirin 25 mg), Filmtabletten 30 Stück 374,22 € Abacavir/Lamivudin Aliud (Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 30 Stück 567,49 €	372,45 € (1,77 € ^a) 539,31 € (1,77 € ^a , 26,41 € ^b)
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	Edurant (Rilpivirin 25 mg), Filmtabletten 30 Stück 374,22 € Abacavir Accord (Abacavir 300 mg), Filmtabletten 60 Stück 348,55 € Lamivudin Teva (Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 80 Stück 587,61 € ^d	372,45 € (1,77 € ^a) 330,76 € (1,77 € ^a , 16,02 € ^b) 585,84 € (1,77 € ^a)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Antiretroviral vorbehandelte Patienten		
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Pifeltro® (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Pifeltro® (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Abacavir/Lamivudin Aliud (Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 30 Stück 567,49 €	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 539,31 € (1,77 € ^a , 26,41 € ^b)
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Pifeltro® (Doravirin 100 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.042,96 € Abacavir Accord (Abacavir 300 mg), Filmtabletten 60 Stück 348,55 € Lamivudin Teva (Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 80 Stück 587,61 € ^d	1.927,79 € (1,77 € ^a , 113,40 € ^b) 330,76 € (1,77 € ^a , 16,02 € ^b) 585,84 € (1,77 € ^a)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	2.133,11 € (1,77 € ^a) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Triumeq (Dolutegravir 50 mg/ Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 90 Stück 3.532,18 €	3.530,41 € (1,77 € ^a)
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Abacavir/Lamivudin Aliud (Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 30 Stück 567,49 €	2.133,11 € (1,77 € ^a) 539,31 € (1,77 € ^a , 26,41 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Tivicay (Dolutegravir 50 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.134,88 € Abacavir Accord (Abacavir 300 mg), Filmtabletten 60 Stück 348,55 € Lamivudin Teva (Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 80 Stück 587,61 € ^d	2.133,11 € (1,77 € ^a) 330,76 € (1,77 € ^a , 16,02 € ^b) 585,84 € (1,77 € ^a)
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Isentress (Raltegravir 400 mg bzw. 600 mg), Filmtabletten 180 Stück 2.594,52 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	2.447,85 € (1,77 € ^a , 144,90 € ^b) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Isentress (Raltegravir 400 mg bzw. 600 mg), Filmtabletten 180 Stück 2.594,52 € Abacavir/Lamivudin Aliud (Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 30 Stück 567,49 €	2.447,85 € (1,77 € ^a , 144,90 € ^b) 539,31 € (1,77 € ^a , 26,41 € ^b)
Raltegravir + Abacavir + Lamivudin	Isentress (Raltegravir 400 mg bzw. 600 mg), Filmtabletten 180 Stück 2.594,52 € Abacavir Accord (Abacavir 300 mg), Filmtabletten 60 Stück 348,55 € Lamivudin Teva (Lamivudin 300 mg), Filmtabletten 80 Stück 587,61 € ^d	2.447,85 € (1,77 € ^a , 144,90 € ^b) 330,76 € (1,77 € ^a , 16,02 € ^b) 585,84 € (1,77 € ^a)
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Genvoya (Elvitegravir 150 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 10 mg), Filmtabletten 90 Stück 3.440,06 €	3.245,10 € (1,77 € ^a , 193,19 € ^b)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Odefsey (Rilpivirin 25 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 3.524,71 €	3.324,92 € (1,77 € ^a , 198,02 € ^b)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Edurant (Rilpivirin 25 mg), Filmtabletten 30 Stück 374,22 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	372,45 € (1,77 € ^a) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Protease-Inhibitoren</i>		
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Symtuza (Darunavir 800 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 10 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.851,92 €	2.850,15 € (1,77 € ^a)
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Prezista (Darunavir 800 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.564,22 € Tybost (Cobicistat 100 mg), Filmtabletten, 90 Stück 150,44 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 10 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	1.894,82 € (1,77 € ^a , 143,17 € ^b , 524,46 € ^c) 140,95 € (1,77 € ^a , 7,72 € ^b) 1.927,20 € (1,77 € ^a)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Prezista (Darunavir 800 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.564,22 € Ritonavir Mylan (Ritonavir 100 mg), Filmtabletten, 90 Stück 135,90 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	1.894,82 € (1,77 € ^a , 143,17 € ^b , 524,46 € ^c) 128,20 € (1,77 € ^a , 5,93 € ^b) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
	Prezista (Darunavir 600 mg), Filmtabletten 60 Stück 947,43 € Ritonavir Mylan (Ritonavir 100 mg), Filmtabletten, 90 Stück 135,90 € Descovy (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg), Filmtabletten 90 Stück 1.928,97 €	893,81 € (1,77 € ^a , 51,85 € ^b) 128,20 € (1,77 € ^a , 5,93 € ^b) 1.927,20 € (1,77 € ^a)
a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Abschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V d: Der angegebene Preis entspricht dem Preis der Festbetragsgruppe. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch.		

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

Die Tabelle 3-12 enthält neben dem Apothekenabgabepreis der dargestellten Arzneimittel auch die GKV relevanten Kosten nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V, des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V und eines Abschlags nach § 130a, Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) (26). Stand der Information ist der 15.10.2018 (27).

Die aufgeführten Kosten bilden, unabhängig von der Packungsgröße, die jeweils preisgünstigste Option ab.

Die angegebenen Kosten für DOR wurden erstmals zum 15.01.2019 in der Lauer-Taxe gelistet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Doravirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviralaferamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirialafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirialafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Antiretroviral vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirialafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Raltegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	1 x vor Beginn der Therapie	1 x im ersten Jahr der Therapie 0 x in den Folgejahren
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Protease-Inhibitoren</i>				
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HLA: humanes Leukozytenantigen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Formatvorlage werden in Tabelle 3-13 nur GKV-Leistungen aufgeführt, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den aufgeführten zVT unterscheiden.

Abacavir

Vor dem Einleiten der Therapie mit ABC muss einmalig der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden (2).

Weitere regelhafte Unterschiede hinsichtlich der GKV-Leistungen bestehen nicht zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zVT (2-22).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 €
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozytenantigen.	

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

Gemäß Fachinformation von Abacavir muss vor dem Einleiten der Therapie der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden (2). Die hierfür vorgesehene Vergütung wird laut dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) mit 76,70 € beziffert (EBM 23935) (28).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/ Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Doravirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 945.634,30 € (671.738,60 € - 1.213.087,20 €) -
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 945.634,30 € (671.738,60 € - 1.213.087,20 €) -
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 945.634,30 € (671.738,60 € - 1.213.087,20 €) -
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 945.634,30 € (671.738,60 € - 1.213.087,20 €) -
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 945.634,30 € (671.738,60 € - 1.213.087,20 €) -

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA- Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 945.634,30 € (671.738,60 € - 1.213.087,20 €) -
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA- Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 945.634,30 € (671.738,60 € - 1.213.087,20 €) -
Antiretroviral vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA- Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 4.006.884,70 € - 4.404.804,30 € (3.860.311,00 € - 4.565.951,00 €) -

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 4.006.884,70 € - 4.404.804,30 € (3.860.311,00 € - 4.565.951,00 €) -
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>				
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 4.006.884,70 € - 4.404.804,30 € (3.860.311,00 € - 4.565.951,00 €) -
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA--A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 4.006.884,70 € - 4.404.804,30 € (3.860.311,00 € - 4.565.951,00 €) -
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 4.006.884,70 € - 4.404.804,30 € (3.860.311,00 € - 4.565.951,00 €) -
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA--A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 4.006.884,70 € - 4.404.804,30 € (3.860.311,00 € - 4.565.951,00 €) -

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Raltegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	EBM 32935: Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B und -C	76,70 € im ersten Jahr der Therapie 0 € in den Folgejahren	1. Jahr: 4.006.884,70 € - 4.404.804,30 € (3.860.311,00 € - 4.565.951,00 €) -
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>				
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Protease-Inhibitoren</i>				
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HLA: humanes Leukozytenantigen.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	7.818,26 € <u>+ 561,98 €</u> 8.380,24 €	66.120.093,60 € (44.080.062,40 €- 91.001.026,16 €)
Doravirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	7.818,26 € <u>+ 3.431,12 €</u> <u>+ 506,50 €</u> 11.755,88 €	92.753.893,20 €(61.8 35.928,80 €- 127.657.100,92 €)
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	7.818,26 € <u>+ 7.815,87 €</u> 15.634,13 €	123.353.285,70 € (82.235.523,80 €- 169.771.017,67 €)
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 7.818,26 € <u>+ 6.561,61 €</u> <u>+ 76,70 €</u> 14.456,57 € Folgejahre: 7.818,26 € <u>+ 6.561,61 €</u> 14.379,87 €	1. Jahr: 114.062.337,30 € (76.041.558,20 €- 156.983.893,63 €) Folgejahre: 113.457.174,30 € (75.638.116,20 €- 156.151.008,33 €)
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 7.818,26 € <u>+ 4.024,25 €</u> <u>+ 2.672,90 €</u> <u>+ 76,70 €</u> 14.592,11 € Folgejahre: 7.818,26 € <u>+ 4.024,25 €</u> <u>+ 2.672,90 €</u> 14.515,41 €	1. Jahr: 115.131.747,90 € (76.754.498,60 €- 158.455.722,49 €) Folgejahre: 114.526.584,90 € (76.351.056,60 €- 157.622.837,19 €)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>			
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	8.650,95 € <u>+ 561,98 €</u> 9.212,93 €	72.690.017,70 € (48.460.011,80 €- 100.043.206,87 €)
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	8.650,95 € <u>+ 3.431,12 €</u> <u>+ 506,50 €</u> 12.588,57 €	99.323.817,30 € (66.215.878,20 €- 136.699.281,63 €)
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	8.650,95 € <u>+ 7.815,87 €</u> 16.466,82 €	129.923.209,80 € (86.615.473,20 €- 178.813.198,38 €)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 14.317,77 € <u>+ 76,70 €</u> 14.394,47 € Folgejahre: 14.317,77 €	1. Jahr: 113.572.398,98 € (75.714.932,66 €- 156.309.591,96 €) Folgejahre: 112.967.235,98 € (75.311.490,66 €- 155.476.706,66 €)
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 8.650,95 € <u>+ 6.561,61 €</u> <u>+ 76,70 €</u> 15.289,26 € Folgejahre: 8.650,95 € <u>+ 6.561,61 €</u> 15.212,56 €	1. Jahr: 120.632.261,40 € (80.421.507,60 €- 166.026.074,34 €) Folgejahre: 120.027.098,40 € (80.018.065,60 €- 165.193.189,04 €)
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 8.650,95 € <u>+ 4.024,25 €</u> <u>+ 2.672,90 €</u> <u>+ 76,70 €</u> 15.424,80 € Folgejahre: 8.650,95 € <u>+ 4.024,25 €</u> <u>+ 2.672,90 €</u> 15.348,10 €	1. Jahr: 121.701.672,00 € (81.134.448,00 €- 167.497.903,20 €) Folgejahre: 121.096.509,00 € (80.731.006,00 €- 166.665.017,90 €)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren</i>			
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	13.808,23 €	108.946.965,38 € (72.631.310,26 €- 149.943.611,80 €)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	4.531,48 € <u>+ 561,98 €</u> 5.093,46 €	40.187.399,40 € (26.791.599,60 € - 55.309.882,14 €)
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	4.531,48 € + 3.431,12 € <u>+ 506,50 €</u> 8.469,10 €	66.821.199,00 € (44.547.466,00 € - 91.965.956,90 €)
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	13.484,40 €	106.391.898,47 € (70.927.932,31 € - 146.427.075,47 €)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	4.531,48 € <u>+ 7.815,87 €</u> 12.347,35 €	97.420.591,50 € (64.947.061,00 € - 134.079.873,65 €)
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 4.531,48 € + 6.561,61 € <u>+ 76,70 €</u> 11.169,79 € Folgejahre: 4.531,48 € <u>+ 6.561,61 €</u> 11.093,09 €	1. Jahr: 88.129.643,10 € (58.753.095,40 € - 121.292.749,61 €) Folgejahre: 87.524.480,10 € (58.349.653,40 € - 120.459.864,31 €)
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 4.531,48 € + 4.024,25 € + 2.672,90 € <u>+ 76,70 €</u> 11.305,33 € Folgejahre: 4.531,48 € + 4.024,25 € <u>+ 2.672,90 €</u> 11.228,63 €	1. Jahr: 89.199.053,70 € (59.466.035,80 € - 122.764.578,47 €) Folgejahre: 88.593.890,70 € (59.062.593,80 € - 121.931.693,17 €)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Doravirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	7.818,26 € <u>+ 7.815,87 €</u> 15.634,13 €	857.219.347,90 € - 942.362.819,88 € (821.385.921,94 € - 981.885.900,52 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Doravirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	1. Jahr: 7.818,26 € + 6.561,61 € <u>+ 76,70 €</u> 14.456,57 €	1. Jahr: 792.653.733,10 € - 871.384.213,32 € (759.519.274,66 € - 907.930.422,28 €)
		Folgejahre: 7.818,26 € <u>+ 6.561,61 €</u> 14.379,87 €	Folgejahre: 788.448.272,10 € - 866.761.044,12 € (755.489.610,06 € - 903.113.355,48 €)
Doravirin + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	1. Jahr: 7.818,26 € + 4.024,25 € + 2.672,90 € <u>+ 76,70 €</u> 14.592,11 €	1. Jahr: 800.085.391,30 € - 879.554.022,36 € (766.640.275,18 € - 916.442.876,44 €)
		Folgejahre: 7.818,26 € + 4.024,25 € <u>+ 2.672,90 €</u> 14.515,41 €	Folgejahre: 795.879.930,30 € - 874.930.853,16 € (762.610.610,58 € - 911.625.809,64 €)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Integrase-Inhibitoren</i>			
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	8.650,95 € <u>+ 7.815,87 €</u> 16.466,82 €	902.875.740,60 € - 992.554.042,32 € (865.133.789,16 € - 1.034.182.163,28 €)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	1. Jahr: 14.317,77 € <u>+ 76,70 €</u> 14.394,47 €	1. Jahr: 789.249.003,33 € - 867.641.308,13 € (756.256.869,17 € - 904.030.538,12 €)
		Folgejahre: 14.317,77 €	Folgejahre: 785.043.542,33 € - 863.018.138,93 € (752.227.204,57 € - 899.213.471,32 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 8.650,95 € + 6.561,61 € <u>+ 76,70 €</u> 15.289,26 € Folgejahre: 8.650,95 € <u>+ 6.561,61 €</u> 15.212,56 €	1. Jahr: 838.310.125,80 €- 921.575.435,76 € (803.267.141,88 € - 960.226.685,04 €) Folgejahre: 834.104.664,80 €- 916.952.266,56 € (799.237.477,28 €- 955.409.618,24 €)
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 8.650,95 € + 4.024,25 € + 2.672,90 € <u>+ 76,70 €</u> 15.424,80 € Folgejahre: 8.650,95 € + 4.024,25 € <u>+ 2.672,90 €</u> 15.348,10 €	1. Jahr: 845.741.784,00 €- 929.745.244,80 € (810.388.142,40 €- 968.739.139,20 €) Folgejahre: 841.536.323,00 €- 925.122.075,60 € (806.358.477,80 €- 963.922.072,40 €)
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	9.927,39 € <u>+ 7.815,87 €</u> 17.743,26 €	972.862.945,80 €- 1.069.492.739,76 € (932.195.393,88 € - 1.114.347.701,04 €)
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	1. Jahr: 9.927,39 € + 6.561,61 € <u>+ 76,70 €</u> 16.565,70 € Folgejahre: 9.927,39 € <u>+ 6.561,61 €</u> 16.489,00 €	1. Jahr: 908.297.331,00 €- 998.514.133,20 € (870.328.746,60 €- 1.040.392.222,80 €) Folgejahre: 904.091.870,00 €- 993.890.964,00 € (866.299.082,00 €- 1.035.575.156,00 €)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Raltegravir + Abacavir + Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	1. Jahr: 9.927,39 € + 4.024,25 € + 2.672,90 € <u>+ 76,70 €</u> 16.701,24 € Folgejahre: 9.927,39 € + 4.024,25 € <u>+ 2.672,90 €</u> 16.624,54 €	1. Jahr: 915.728.989,20 €- 1.006.683.942,24 € (877.449.747,12 €- 1.048.904.676,96 €) Folgejahre: 911.523.528,20 €- 1.002.060.773,04 € (873.420.082,52 €- 1.044.087.610,16 €)
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	721.600.267,17 €- 793.273.348,60 € (691.435.980,97 € - 826.543.556,07 €)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>			
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.484,40 €	739.349.530,16 €- 812.785.560,45 € (708.443.290,45 €- 846.874.118,04 €)
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	4.531,48 € <u>+ 7.815,87 €</u> 12.347,35 €	677.005.200,50 €- 744.248.868,60 € (648.705.074,30 €- 775.462.969,40 €)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Protease-Inhibitoren</i>			
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	11.558,94 €	633.776.771,58 €- 696.726.767,90 € (607.283.677,28 €- 725.947.772,43 €)
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	7.684,55 € + 571,63 € <u>+ 7.815,87 €</u> 16.072,05 €	881.230.501,50 €- 968.758.885,80 € (844.393.362,90 €- 1.009.389.028,20 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Therapie mit 800 mg + 100 mg + 200 mg/10 mg: 7.684,55 € + 519,92 € <u>+ 7.815,87 €</u> 16.020,34 € Therapie mit 1.200 mg + 200 mg + 200 mg/10 mg: 10.874,69 € + 1.039,84 € <u>+ 7.815,87 €</u> 19.730,40 €	878.395.242,20 €- 965.642.013,84 € (841.676.622,92 €- 1.006.141.433,36 €) 1.081.817.832,00 €- 1.189.269.590,40 € (1.036.595.755,20 €- 1.239.148.041,60 €)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das untersuchte Anwendungsgebiet von DOR umfasst erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion ohne frühere oder aktuelle Hinweise auf Virusmutationen, die eine Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI aufweisen.

Mit DOR steht eine neue Option in der Substanzklasse der NNRTI zur Verfügung, die entweder als Monopräparat patientenindividuell mit anderen ART kombiniert werden kann

oder als Fixdosiskombination mit dem Vorteil der einfacheren Einnahme (eine Tablette täglich) verordnet werden kann.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 5.260-10.859 antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten und 52.538-62.804 antiretroviral vorbehandelte Patienten geschätzt, die mit DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit DOR in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist DOR bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil, die in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführt sind, kontraindiziert. DOR sollte nicht gleichzeitig mit starken Cytochrom-P450 (CYP) 3A Induktoren angewendet werden, da dies die Wirksamkeit von DOR vermindern könnte. Zu diesen gehören u. a. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampin, Rifapentin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Mitotan, Enzalutamid und Lumcaftor (18).

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zählt zu den häufigsten Gründen für einen Behandlungsabbruch einer ART.

In der Studie DRIVE-AHEAD (MK-1439A-021) brachen zu Woche 96 3,0 % der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, in der Studie DRIVE-FORWARD (MK-1439-018) 1,6 % und in der Studie MK-1439-PN007 4,6 % (siehe Modul 4). In der Studie DRIVE-SHIFT (MK-1439A-024) brachen zu Woche 24 2,5 % der antiretroviral vorbehandelten Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

Patientenpräferenzen

Mit DOR steht eine neue Option in der Substanzklasse der NNRTI zur Verfügung. Dennoch ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen, wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen und Begleitmedikationen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in

der Versorgungsrealität keine Therapie mit DOR erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine ART.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungskontext

Eine ART erfolgt in der Regel ambulant, ein stationärer Aufenthalt ist nicht erforderlich. Daher ist davon auszugehen, dass der stationäre Versorgungsanteil zu vernachlässigen ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, wächst die Gesamtzahl HIV-infizierter Personen in Deutschland seit dem Jahr 2000 aufgrund wirksamer ART und dadurch geringerer Sterblichkeit linear an. Sowohl für schon seit einem längeren Zeitraum infizierte und vorbehandelte Patienten als auch für neu infizierte und somit therapienaive Patienten besteht weiterhin ein Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und einfacherem Einnahmeschema.

Eine Vorhersage der Versorgungsanteile von DOR für antiretroviral nicht vorbehandelte und antiretroviral vorbehandelte Patienten ist aufgrund der zuvor genannten Einflussfaktoren erschwert. Mit DOR steht sowohl für die Primärtherapie als auch die Folgetherapie von Patienten mit einer HIV-1-Infektion eine neue Option in der Substanzklasse der NNRTI zur Verfügung, allerdings ist eine Abschätzung des erwarteten Marktanteils derzeit mangels belastbarer Daten noch nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Kosten der in Abschnitt 3.3 dargestellten ART entsprechen den an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) gemeldeten Preisen für den Eintrag in die Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2018) und wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Jahrestherapieverbrauch der einzelnen Wirkstoffe sind aus den jeweiligen Fachinformationen und dem ATC-Index des Wissenschaftlichen Instituts der AOK entnommen.

Des Weiteren wurden aktuelle Veröffentlichungen aus Peer-Review Journals, die aktuelle deutsche Leitlinie oder deutsche Fachinformationen als Quellen verwendet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (Version 7). 2017. Verfügbar unter: <https://dignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2018]
2. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Abacavir Accord (Abacavir 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2017.
3. ALIUD PHARMA[®] GmbH. Fachinformation Abacavir/Lamivudin AL (Abacavir/Lamivudin 600 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: April 2017.

4. betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2017.
5. Cipla Europe NV. Fachinformation Tenofovirdisoproxil Cipla (Tenofovirdisoproxil 245 mg Filmtabletten); Stand der Information: März 2018.
6. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost[®] (Cobicistat 150 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.
7. Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva[®] (Emtricitabin 200 mg Hartkapseln); Stand der Information: November 2016.
8. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Descovy[®] (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 200 mg/10 oder 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
9. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Eviplera[®] (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil 200mg/25 mg/245 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.
10. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Odefsey[®] (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
11. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya[®] (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
12. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant[®] (Rilpivirin 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: August 2017.
13. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista[®] (Darunavir 800 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juni 2017.
14. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista[®] (Darunavir 600 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juni 2017.
15. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza[®] (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.
16. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress[®] (Raltegravir 400 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juni 2018.
17. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress[®] (Raltegravir 600 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juni 2018.
18. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro[®] (Doravirin 100 mg); Stand der Information: November 2018.
19. Mylan S.A.S. Fachinformation Ritonavir Mylan (Ritonavir 100 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai 2018.
20. Teva B.V. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. (Lamivudin 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: Oktober 2017.
21. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay (Dolutegravir 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
22. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
23. European AIDS Clinical Society. Leitlinien Version 9.0 (deutsch). 2017. Verfügbar unter: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]

24. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2018. Verfügbar unter: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2018]
25. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.wido.de/amtl_atc-code.html. [Zugriff am: 14.11.2018]
26. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch V - Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482); zuletzt geändert am 17.8.2017. 2018. [Zugriff
27. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. 2018. [Zugriff am: 12.11.2018]
28. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 3. Quartal 2018. 2018. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2018.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Pifeltro[®] entnommen (1).

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine 100 mg-Tablette oral einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Dosisanpassungen

Falls Pifeltro[®] gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, sollte zweimal täglich (mit etwa zwölf Stunden Abstand) eine 100 mg-Tablette Pifeltro[®] eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung von DOR mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von DOR sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, sollte zweimal täglich (mit etwa zwölf Stunden Abstand) eine 100 mg-Tablette Pifeltro[®] eingenommen werden.

Ausgelassene Dosis

Falls der Patient eine Dosis Pifeltro[®] 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung von DOR erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von DOR erforderlich. DOR wurde nicht bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung im Endstadium (ESRD) oder bei Dialysepatienten untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) oder moderater (Child-Pugh-Stadium B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von DOR erforderlich. DOR wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition mit DOR bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ansteigt. Daher ist Vorsicht geboten, wenn DOR bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DOR bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Pifeltro[®] ist einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme einzunehmen und als Ganzes zu schlucken (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, bei denen es sich um starke Induktoren von CYP3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert, da signifikante Verringerungen der DOR-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirksamkeit von Pifeltro[®] vermindern könnten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Zu diesen starken Induktoren gehören u. a. die folgenden Arzneimittel:

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

- Lumacaftor

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

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.

NNRTI-Substitutionen und die Anwendung von DOR

DOR wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischen Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht. NNRTI-assoziierte Mutationen, die beim Screening entdeckt wurden, waren Teil der Ausschlusskriterien in den Phase IIB- und III-Studien. Ein Grenzwert für die durch verschiedene NNRTI-Substitutionen herabgesetzte Empfindlichkeit, der mit einer Verringerung der klinischen Wirksamkeit einhergeht, wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Für die Anwendung von DOR bei HIV-1-infizierten Patienten mit nachgewiesener Resistenz gegen die NNRTI-Substanzklasse gibt es keine ausreichende Evidenz.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

Vorsicht ist geboten, wenn DOR mit Arzneimitteln verordnet wird, welche die Exposition von DOR herabsetzen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei Patienten unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie ist das Immun-Reaktivierungs-Syndrom beschrieben worden. Während der Einleitungsphase der antiretroviralen Kombinationstherapie können Patienten, deren Immunsystem anspricht, eine Entzündungsreaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen (wie eine Mycobacterium-avium-Infektion, eine Zytomegalie-Infektion, eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie [PCP] oder eine Tuberkulose) entwickeln, die eine weitere Evaluierung und Behandlung notwendig machen kann.

Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow, Polymyositis und Guillain-Barré-Syndrom) sind im Kontext von Immunreaktivierungen ebenfalls beschrieben worden; allerdings ist die Zeit bis zum Auftreten variabler und ein Auftreten ist viele Monate nach Einleitung der Therapie möglich.

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)***Wirkungen anderer Arzneimittel auf DOR***

DOR wird hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt, und es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, die Elimination von DOR beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). DOR sollte nicht zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, angewendet werden, da signifikante Abnahmen der DOR-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirkung von DOR herabsetzen können (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung mit dem moderaten CYP3A-Induktor Rifabutin verminderte DOR-Plasmakonzentrationen (siehe Tabelle 3-17). Bei gemeinsamer Anwendung von DOR mit Rifabutin sollte die Dosis von DOR auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden (die Dosen sollten mit etwa zwölf Stunden Abstand eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung von DOR mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von DOR sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, sollte die Dosis von DOR auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden (die Dosen sollten mit etwa zwölf Stunden Abstand eingenommen werden) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung von DOR und Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A sind, kann zu erhöhten DOR-Plasmakonzentrationen führen. Jedoch ist keine Dosisanpassung bei einer gemeinsamen Anwendung von DOR mit CYP3A-Inhibitoren erforderlich.

Wirkung von DOR auf andere Arzneimittel

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.

Jedoch führte die gemeinsame Anwendung von DOR und dem sensiblen CYP3A-Substrat Midazolam zu einer 18 %-igen Abnahme der Midazolam-Exposition, was darauf hindeutet, dass DOR ein schwacher CYP3A-Induktor sein könnte. Daher ist Vorsicht geboten, wenn DOR mit Arzneimitteln kombiniert wird, die sensible CYP3A-Substrate sind sowie eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Tacrolimus und Sirolimus).

Tabellarische Zusammenfassung der Wechselwirkungen

Tabelle 3-17 zeigt die bekannten und andere potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen von DOR, erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit (↑ kennzeichnet eine Zunahme, ↓ eine Abnahme, ↔ keine Veränderung).

Tabelle 3-17: Wechselwirkungen von DOR mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Antazida und Protonenpumpenhemmer		
Antazidum (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Suspension zum Einnehmen) (20 ml als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pantoprazol (40 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Omeprazol	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ACE-Inhibitoren		
Lisinopril	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Lisinopril	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Antiandrogene		
Enzalutamid	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antibiotika		
Nafcillin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa zwölf Stunden Abstand).

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antidiabetika		
Metformin (1000 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↔ Metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Canagliflozin Liraglutid Sitagliptin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Canagliflozin ↔ Liraglutid ↔ Sitagliptin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Antidiarrhoika		
Telotristat	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa zwölf Stunden Abstand).
Arzneimittel gegen Gicht inkl. Urikosurika		
Lesinurad	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa zwölf Stunden Abstand).
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifampicin als Einzeldosis (600 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis) Rifampicin als Mehrfachdosis (600 mg als jeweilige Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01) ↓ Doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Rifapentin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifabutin (300 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induktion von CYP3A)	Falls Doravirin gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, so ist die Doravirin-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu erhöhen (einzunehmen mit etwa zwölf Stunden Abstand).
Antineoplastische Arzneimittel		
Mitotan	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antipsychotika		
Thioridazin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa zwölf Stunden Abstand).
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Calciumkanalblocker		
Diltiazem Verapamil	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)		
Lumacaftor	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Endothelin-Rezeptorantagonisten		
Bosentan	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa zwölf Stunden Abstand).
Antivirale Wirkstoffe gegen Hepatitis C		
Elbasvir + Grazoprevir (Elbasvir 50 mg einmal täglich + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↑ Doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C _{max} 1,41 (1,25; 1,58) C ₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hemmung von CYP3A) ↔ Elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,96 (0,91; 1,01) C ₂₄ 0,96 (0,89; 1,04) ↔ Grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C _{max} 1,22 (1,01; 1,47) C ₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Ledipasvir + Sofosbuvir (Ledipasvir 90 mg als Einzeldosis + Sofosbuvir 400 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	<p>↑ Doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ Ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ Sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir	<p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Daclatasvir	<p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ombitasvir /Paritaprevir /Ritonavir und Dasabuvir +/- Ritonavir	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A durch Ritonavir)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Dasabuvir	<p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Glecaprevir, Pibrentasvir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antiretrovirale Wirkstoffe gegen HIV		
Fusionsinhibitoren		
Enfuvirtid	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Enfuvirtid	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Maraviroc	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Maraviroc	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Protease-Inhibitoren (PI)		
Ritonavir [†] -geboosterte PI (Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ geboosterte PI	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Cobicistat-geboosterte PI (Darunavir, Atazanavir)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ geboosterte PI	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren		
Dolutegravir (50 mg einmal täglich, Doravirin 200 mg einmal täglich)	↔ Doravirin AUC 1,00 (0,89; 1,12) C _{max} 1,06 (0,88; 1,28) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↑ Dolutegravir AUC 1,36 (1,15; 1,62) C _{max} 1,43 (1,20; 1,71) C ₂₄ 1,27 (1,06; 1,53) (Hemmung von BCRP)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Raltegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Raltegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ritonavir [†] -geboostertes Elvitegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ Elvitegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Cobicistat geboostertes Elvitegravir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A) ↔ Elvitegravir	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren		
Tenofoviridisoproxil (245 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil (Lamivudin 300 mg als Einzeldosis + Tenofoviridisoproxil 245 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	<p>↔ Doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) C₂₄ 0,94 (0,83; 1,06)</p> <p>↔ Lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C_{max} 0,92 (0,81; 1,05)</p> <p>↔ Tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C_{max} 1,17 (0,96; 1,42)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Abacavir	<p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Abacavir</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Emtricitabin	<p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Emtricitabin</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Tenofovirafenamid	<p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin ↔ Tenofovirafenamid</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Immunsuppressiva		
Tacrolimus Sirolimus	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin ↓ Tacrolimus, Sirolimus (Induktion von CYP3A)</p>	Die Blutkonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus sollten überwacht werden, da für diese Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.
Proteinkinase-Inhibitoren		
Dabrafenib	<p>Wechselwirkung nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)</p>	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa zwölf Stunden Abstand).

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Opioidanalgetika		
Methadon individualisierte Dosierung von 20–200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich	<p>↓ Doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C_{max} 0,76 (0,63; 0,91) C₂₄ 0,80 (0,63; 1,03)</p> <p>↔ R-Methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C_{max} 0,98 (0,93; 1,03) C₂₄ 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>↔ S-Methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C_{max} 0,97 (0,91; 1,04) C₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Buprenorphin Naloxon	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Buprenorphin ↔ Naloxon	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol 0,03 mg / Levonorgestrel 0,15 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich	<p>↔ Ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C_{max} 0,83 (0,80; 0,87)</p> <p>↑ Levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C_{max} 0,96 (0,88; 1,05)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Norgestimat/Ethinylestradiol	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pharmakokinetische Booster		
Ritonavir (100 mg zweimal täglich, Doravirin 50 mg als Einzeldosis)	<p>↑ Doravirin AUC 3,54 (3,04; 4,11) C_{max} 1,31 (1,17; 1,46) C₂₄ 2,91 (2,33; 3,62) (Hemmung von CYP3A)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin
Cobicistat	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Psychostimulanzien		
Modafinil	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist zweimal täglich eine Tablette Doravirin einzunehmen (mit etwa zwölf Stunden Abstand).
Sedativa / Hypnotika		
Midazolam (2 mg als Einzeldosis, Doravirin 120 mg einmal täglich)	↓ Midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Statine		
Atorvastatin (20 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↔ Atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Rosuvastatin Simvastatin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartet: ↔ Rosuvastatin ↔ Simvastatin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
†: Zunahme; ‡: Abnahme; ↔: keine Veränderung * AUC _{0-∞} bei Einzeldosen, AUC ₀₋₂₄ bei Anwendung einmal täglich. † Wechselwirkungen wurden nur mit Ritonavir evaluiert. ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AUC: Area under the curve; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein C _{max} : Maximalkonzentration; C ₂₄ : Konzentration nach 24 Stunden; CYP: Cytochrom-P450; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; PI: Protease-Inhibitor.		

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von DOR bei Schwangeren vor.

Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Anti-retroviral pregnancy registry)

Ein Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie wurde zur Überwachung der maternalen bzw. fetalen Verläufe von Patientinnen, die während ihrer Schwangerschaft einen antiretroviralen Wirkstoff eingenommen hatten, eingerichtet. Die Ärzte sind aufgefordert, schwangere Patientinnen in dieses Register einzutragen.

Tierexperimentelle Studien zu DOR ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von DOR während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob DOR in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass DOR in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aufgrund der Möglichkeit einer HIV-1-Übertragung und der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sind Mütter anzuweisen, nicht zu stillen, wenn sie Pifeltro[®] erhalten.

Fertilität

Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von DOR auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass DOR bei Expositionen, die höher sind als die beim Menschen unter der empfohlenen klinischen Dosis erzielte Exposition, schädliche Wirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Pifeltro[®] kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit DOR Ermüdung, Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Dies ist bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Es gibt keine Informationen über mögliche akute Symptome und Anzeichen einer Überdosierung mit DOR.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Anhang IIB und C der Produktinformation des EPAR von Pifeltro[®] entnommen (2).

Anhang II B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Anhang II C - Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Pifeltro[®] gibt es keinen Annex IV des EPAR. Die folgenden Informationen zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels wurden Anhang IID der Produktinformation des EPAR von Pifeltro[®] entnommen (2).

Anhang II D - Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-18 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System (3).

Tabelle 3-18: Übersicht der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Wichtige potenzielle Risiken		
Keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Fehlende Information		
Sicherheit während der Schwangerschaft	SmPC: Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage: Was sollten Sie vor der Einnahme von Pifeltro® beachten?	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, Register für Schwangerschaften unter antiretroviraler Therapie (Antiretroviral Pregnancy Registry)
Sicherheit während der Stillzeit	SmPC: Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage: Was sollten Sie vor der Einnahme von Pifeltro® beachten?	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei älteren Patienten	SmPC Abschnitte 4.2 und 5.2	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Langzeitbehandlung	SmPC Abschnitt 4.8	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten
SmPC: Summary of Product Characteristics.		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation, der Produktinformation des EPAR (Anhang I und II) und dem aktuellen RMP von Pifeltro[®] entnommen (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro[®] (Doravirin 100 mg); Stand der Information: November 2018.
2. Merck Sharp & Dohme B.V. Pifeltro[®] Produktinformation (EPAR - Product Information). 2018.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. EU Risk Management Plan (RMP) for Doravirine, Version 2.0. 2018.