

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.01.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29

## Tabellenverzeichnis

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

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Delstrigo®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AG24</b>

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

Das zu bewertende Arzneimittel Delstrigo® ist eine Fixdosiskombination (FDC) aus Doravirin (DOR), Tenofovirdisoproxil (TDF<sup>1</sup>) und Lamivudin (3TC). Die beiden nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) TDF und 3TC sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bereits seit einigen Jahren zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) zugelassen. Bei DOR handelt es sich um einen neuen Wirkstoff aus der Substanzklasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). Das Ziel einer antiretroviralen Therapie (ART) ist in erster Linie die Hemmung der Virusreplikation. Die in Delstrigo® enthaltenen Wirkstoffe hemmen gleichzeitig verschiedene Schritte des HIV-Replikationszyklus.

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

---

<sup>1</sup> 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel Pifeltro<sup>®</sup> und als FDC mit 3TC und TDF als Arzneimittel Delstrigo<sup>®</sup> zur Verfügung und bietet somit flexible Optionen für ein individuelles Therapieschema.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (DOR/3TC/TDF) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen	<u>Antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten:</u> Rilpivirin (RPV) bzw. Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Tenofoviridisoproxil/-alafenamid [TDF oder TAF] plus Emtricitabin [FTC] oder Abacavir [ABC] plus Lamivudin [3TC])
		<u>Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten:</u> 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.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden MSD genannt) folgt den Vorgaben des G-BA zur Wahl der zVT. Obwohl für die vorliegende Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF bei antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) Patienten hochwertige Evidenz in Form einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie vorliegt, fehlt eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten zVT RPV oder DTG. Für die Ableitung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF bei antiretroviral nicht vorbehandelten (therapienaiven) HIV-1-Infizierten wird daher in Modul 4 ein adjustierter indirekter Vergleich (IV) gegenüber der zVT DTG vorgelegt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten

Basis der Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten gegenüber der zVT DTG in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC), im Folgenden nur als DTG+2 NRTI bezeichnet, ist ein adjustierter IV über den gemeinsamen Brückenkomparator Efavirenz (EFV) in Kombination mit zwei NRTI (TDF plus FTC oder ABC plus 3TC), im Folgenden als EFV+2 NRTI bezeichnet. Unter der Annahme, dass der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien (jeweils bestehend aus zwei NRTI) zu vernachlässigen ist, wurden die Ergebnisse der Studie 021 (DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) gegen die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien SINGLE (DTG + ABC/3TC vs. EFV/ FTC/TDF) und SPRING-1 (DTG + [ABC/3TC oder FTC/TDF] vs. EFV + [ABC/3TC oder FTC/TDF]) indirekt verglichen.

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

### Mortalität

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

Im adjustierten IV zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens: Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 0,30 [0,01; 10,18],  $p = 0,504$ .

### **Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)-definierende Ereignisse**

In der Studie 021 trat unter DOR/3TC/TDF bei keinem Patienten ein AIDS-definierendes Ereignis auf, im EFV+2 NRTI-Arm betraf dies 2 Patienten (0,6 %). In der Studie SINGLE wurden jeweils 5 Patienten (1,2 %) mit AIDS-definierenden Ereignissen in beiden Behandlungsarmen berichtet. In der Studie SPRING-1 hatte insgesamt ein Patient (2,0 %) in der DTG+2 NRTI-Gruppe AIDS-definierende Ereignisse dokumentiert.

Im adjustierten IV zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse: RR [95 %]: 0,11 [0,01; 2,27],  $p = 0,154$ .

### **Virologisches Ansprechen**

In der Studie 021 erreichten 282 Patienten (77,5 %) in der DOR/3TC/TDF-Gruppe und 268 Patienten (73,6 %) in der EFV+2 NRTI-Gruppe ein virologisches Ansprechen. In der Studie SINGLE erreichten 319 Patienten (77,1 %) in der DTG+2 NRTI-Gruppe und 293 Patienten (69,9 %) in der EFV+2 NRTI-Gruppe ein virologisches Ansprechen, in der Studie SPRING-1 waren dies 45 Patienten (88,2 %) in der DTG+2 NRTI-Gruppe und 36 Patienten (72,0 %) in der EFV+2 NRTI-Gruppe.

Im adjustierten IV zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das virologische Ansprechen: RR [95 %-KI]: 0,94 [0,84; 1,06],  $p = 0,308$ .

### **CD4-Zellzahl**

In der Studie 021 wurde ein mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl (in Zellen/ $\mu$ l) im Vergleich zum Ausgangswert um 237,7 im DOR/3TC/TDF-Arm bzw. 223,0 im EFV+2 NRTI-Arm beobachtet. Es liegen keine Angaben zur mittleren Änderung der CD4-Zellzahl in den Studien SPRING-1 und SINGLE vor.

Im adjustierten IV zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts CD4-Zellzahl: Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]: -26,09 [-69,59; 17,41],  $p = 0,240$ .

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Bei Betrachtung der UE ergeben sich in der MedDRA Systemorganklasse (SOC) **psychiatrische Erkrankungen** statistisch signifikante Unterschiede im IV.

In der Studie 021 wurden bei insgesamt 79 Patienten (21,7 %) im DOR/3TC/TDF-Arm bzw. 136 Patienten (37,4 %) im EFV+2 NRTI-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert. In der Studie SINGLE wurden bei insgesamt 144 Patienten (34,8 %) im DTG+2 NRTI-Arm bzw. 178 Patienten (42,5 %) im EFV+2 NRTI-Arm psychiatrische Erkrankungen dokumentiert, in der Studie SPRING-1 waren es 10 Patienten (19,6 %) im DTG+2 NRTI-Arm bzw. 19 Patienten (38,0 %) im EFV+2 NRTI-Arm.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im adjustierten IV zwischen DOR/3TC/TDF und DTG+2 NRTI via EFV+2 NRTI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DOR/3TC/TDF hinsichtlich des Endpunkts Psychiatrische Erkrankungen (SOC): RR [95 %-KI]: 0,74 [0,55; 0,98], p = 0,038.

Bei der Betrachtung der sonstigen UE und UE nach MedDRA SOC ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (RR [95 %-KI]):

- Gesamtrate UE: 0,98 [0,92; 1,04], p = 0,483
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): 0,78 [0,41; 1,48], p = 0,441
- UE, die zum Therapieabbruch führten: 1,44 [0,60; 3,44], p = 0,414
- Erkrankungen des Nervensystems: 1,08 [0,85; 1,39], p = 0,525
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: 0,79 [0,53; 1,17], p = 0,233
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 0,95 [0,76; 1,19], p = 0,675
- Herzerkrankungen: 1,24 [0,31; 4,87], p = 0,762
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: 0,69 [0,38; 1,26], p = 0,225
- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), hier Peto-OR [95 %-KI]: 0,78 [0,37; 1,65], p = 0,511

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (DOR/3TC/TDF) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen	<u>Antiretroviral nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten:</u> ja
		<u>Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten:</u> nein
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).</p>		

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

### **Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten**

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI auf Endpunktebene zu Woche 96

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA SOC)	RR: 0,74 [0,55; 0,98]; 0,038	gering	Hinweis

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen wie folgt:

**Mortalität**

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

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI.

**Morbidität**

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

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich somit kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte.

**UE**

In der Gesamtschau über alle untersuchten UE zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts psychiatrische Ereignisse (MedDRA SOC) statistisch signifikante Unterschiede.

Sowohl unter DOR/3TC/TDF als auch unter DTG+2 NRTI traten sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 signifikant weniger psychiatrische Ereignisse im direkten Vergleich zu EFV+2 NRTI auf (für DTG+2 NRTI basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse). Im adjustierten IV zeigt sich sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Vorteil für DOR/3TC/TDF hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen. Dies unterstreicht den bedeutsamen Vorteil von DOR/3TC/TDF sowohl gegenüber EFV+2 NRTI als Vergleichstherapie in der Gruppe der NNRTI als auch im adjustierten IV mit der vom G-BA benannten zVT.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 3 der Verfo ist somit von einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form der Verringerung von UE unter DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG+2 NRTI auszugehen. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteiles von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI wird hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen (MedDRA SOC) ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für DOR in der Gesamtpopulation abgeleitet.

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

**Fazit**

Bei der eingeschlossenen Studie zum zu bewertenden Arzneimittel DOR/3TC/TDF und den beiden Studien zur zVT DTG+2 NRTI handelt es sich um internationale RCT bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HIV-1-Infektion. Da keine direkt vergleichende Studie von DOR/3TC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vorliegt, wurde ein adjustierter IV nach Bucher durchgeführt.

Die Ergebnisse des adjustierten IV belegen eine vergleichbare Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG+2 NRTI bei gleichzeitiger Verringerung von UE, was sich speziell bei dem Endpunkt Psychiatrische Ereignisse (SOC) zeigt.

In der Gesamtschau der einzelnen Endpunktkategorien ist eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte geringe Verbesserung des therapielevanten Nutzens festzustellen, die insbesondere auf der Verringerung von UE beruht. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gegenüber DTG+2 NRTI als **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** bewertet.

**Antiretroviral vorbehandelte Patienten**

Im Anwendungsgebiet für DOR/3TC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten konnte keine Studie identifiziert werden, die den Anforderungen der vorliegenden Nutzenbewertung genügt.

Dennoch umfasst das umfangreiche klinische Studienprogramm auch Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von DOR/3TC/TDF auch bei diesem Patientenkollektiv bestätigen.

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

Insgesamt zeigte sich in der Studie 024 eine nicht unterlegene Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF (N = 450) im Vergleich zur Weiterführung ihrer piT (N = 223) bei

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

akzeptabler Sicherheit. DOR/3TC/TDF ist damit eine Therapieoption bei antiretroviral vorbehandelten Patienten. Diese Studie wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die randomisierte vergleichende Studienphase < 48 Wochen betrug. Somit kann bei antiretroviral vorbehandelten Patienten **kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen** von DOR/3TC/TDF gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abgeleitet werden.

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

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

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

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

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

Die Zielpopulation von DOR/3TC/TDF umfasst erwachsene Patienten mit einer HIV-1-Infektion, ohne frühere oder aktuelle Hinweise auf Mutationen, die mit einer Virusresistenz gegenüber der Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF einhergehen und unterteilt sich in zwei Teilpopulationen: antiretroviral nicht vorbehandelte und antiretroviral vorbehandelte Patienten.

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

Eine HIV-Infektion stellt grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar und eine Therapie muss lebenslang ohne Unterbrechung erfolgen. Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion stehen derzeit in Deutschland Wirkstoffe aus fünf verschiedenen Klassen zur Verfügung. Die

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (DOR/3TC/TDF) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen	<u>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten:</u>  7.282 (4.855-10.023)
		<u>Antiretroviral vorbehandelte Patienten:</u>  45.856-55.634 (43.940-57.968)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat).		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (DOR/3TC/TDF) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen	Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	7.282 (4.855-10.023)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (DOR/3TC/TDF) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen	9.505,57 €	Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten: 69.219.560,74 €  Antiretroviral vorbehandelte Patienten: 435.887.417,92 € - 528.832.881,38 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat).			

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
505.106.978,66 € - 598.052.442,12 €

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil (DOR/3TC/TDF) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen	Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten	9.505,57 €	69.219.560,74 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TDF: Tenofovir-disoproxil (fumarat).</p>				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
69.219.560,74 €

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-disoproxil (DOR/3TC/TDF) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen	Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten <sup>c</sup>	9.212,93 €	67.088.556,26 €
		Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofovir-disoproxil		12.588,57 €	91.669.966,74 €
		Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovir-afenamid		16.466,82 €	119.911.383,24 €
		Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin		1. Jahr: 14.394,47 € Folgejahre: 14.317,77 €	1. Jahr: 104.820.558,86 € Folgejahre: 104.262.029,46 €
		Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin		1. Jahr: 15.289,26 € Folgejahre: 15.212,56 €	1. Jahr: 111.336.391,32 € Folgejahre: 110.777.861,92 €
		Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin		1. Jahr: 15.424,80 € Folgejahre: 15.348,10 €	1. Jahr: 112.323.393,60 € Folgejahre: 111.764.864,20 €
		Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil		13.808,23 €	100.551.559,18 €
		Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil		5.093,46 €	37.090.575,72 €
		Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovir-disoproxil		8.469,10 €	61.671.986,20 €
		Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir-afenamid		13.484,40 €	98.193.384,62 €
		Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovir-afenamid		12.347,35 €	89.913.402,70 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population / Patienten- gruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz- bezeichnung				
		Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin		1. Jahr: 11.169,79 €  Folgejahre: 11.093,09 €	1. Jahr: 81.338.410,78 €  Folgejahre: 80.779.881,38 €
		Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin		1. Jahr: 11 305,33 €  Folgejahre: 11.228,63 €	1. Jahr: 82.325.413,06 €  Folgejahre: 81.766.883,66 €
		Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Patienten <sup>d</sup>	16.466,82 €	755.102.497,92 € - 916.115.063,88 €
		Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin		1. Jahr: 14.394,47 €  Folgejahre: 14.317,77 €	1. Jahr: 660.072.994,65 € - 800.822.160,33 €  Folgejahre: 656.555.839,45 € - 796.555.032,53 €
		Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin		1. Jahr: 15.289,26 €  Folgejahre: 15.212,56 €	1. Jahr: 701.104.306,56 € - 850.602.690,84 €  Folgejahre: 697.587.151,36 € - 846.335.563,04 €
		Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin		1. Jahr: 15.424,80 €  Folgejahre: 15.348,10 €	1. Jahr: 707.319.628,80 € - 858.143.323,20 €  Folgejahre: 703.802.473,60 € - 853.876.195,40 €
		Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid		17.743,26 €	813.634.930,56 € - 987.128.526,84 €
		Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin		1. Jahr: 16.565,70 €  Folgejahre: 16.489,00 €	1. Jahr: 759.636.739,20 € - 921.616.153,80 €  Folgejahre: 756.119.584,00 € - 917.349.026,00 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Raltegravir + Abacavir + Lamivudin		1. Jahr: 16.701,24 €  Folgejahre: 16.624,54 €	1. Jahr: 765.852.061,44 € - 929.156.786,16 €  Folgejahre: 762.334.906,24 € - 924.889.658,36 €
		Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		13.160,68 €	603.496.294,93 € - 732.181.456,57 €
		Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		13.484,40 €	618.340.544,50 € - 750.190.985,97 €
		Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		12.347,35 €	566.200.081,60 € - 686.932.469,90 €
		Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		11.558,94 €	530.046.829,07 € - 643.070.160,68 €
		Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		16.072,05 €	736.999.924,80 € - 894.152.429,70 €
		Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid		16.020,34 € - 19.730,40 €	734.628.711,04 € - 1.097.681.073,60 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Wenn für die Kombination der ART mehrere Optionen zur Verfügung stehen, sind alle Möglichkeiten der einzelnen Kombination und im Rahmen einer FDC dargestellt. Alle Angaben zu Behandlungsmodus und Dosierung sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen und zu Grunde gelegt worden.

c: Die vom G-BA benannten zVT für nicht vorbehandelte Erwachsene ist: RPV oder DTG jeweils in Kombination mit zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Tenofovir [TDF oder TAF] plus FTC oder ABC plus 3TC). Alle möglichen Kombinationen der Wirkstoffe werden in der Tabelle dargestellt.

d: Die vom G-BA benannte zVT für vorbehandelte Erwachsene ist: Eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Bei der Auswahl der Regime wurde eine repräsentative Auswahl getroffen.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FDC: Fixdosiskombination; FTC: Emtricitabin; G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosierung von Delstrigo<sup>®</sup> beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Delstrigo<sup>®</sup> innerhalb von zwölf Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient diese Dosis so bald wie möglich einnehmen und dann das normale Dosierungsschema wiederaufnehmen. Wenn später als zwölf Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, dass eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient diese Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum planmäßigen Einnahmezeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine zwei Dosen auf einmal einnehmen.

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von  $\geq 50$  ml/min ist keine Dosisanpassung von Delstrigo<sup>®</sup> erforderlich. Bei älteren Patienten ist aufgrund von altersbedingten Veränderungen, wie einer Abnahme der Nierenfunktion, sowie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung besondere Vorsicht geboten.

Eine Dosisanpassung ist bei Vorliegen einer leichten – moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu Kindern und Jugendlichen oder Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. DOR wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht. Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion getestet werden, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.

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. Delstrigo<sup>®</sup> darf nicht gleichzeitig mit DOR oder anderen lamivudinhaltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die TDF oder TAF enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.