

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doravirin (Pifeltro[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zum Datenschnitt 07. Juli 2021 im Überblick (All-Treated-Population).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose
ART	Antiretrovirale Therapie
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	Cluster of Differentiation 4
CYP	Cytochrom-P450
DOR	Doravirin
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HI	Humane Immundefizienz
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification
INI	Integrase-Inhibitor
MW	Mittelwert
N/A	Nicht zutreffend
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RPV	Rilpivirin
SD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil (fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD Sharp & Dohme GmbH
Anschrift:	Levelingstr. 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Doravirin
Handelsname:	Pifeltro® Pifeltro® 100 mg Filmtabletten
ATC-Code:	J05AG06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41314
Pharmazentralnummer (PZN)	30 Tabletten: 14260609 90 Tabletten: 14260615
ICD-10-GM-Code	B20; B21; B22; B23; B24; Z21
Alpha-ID	I29605; I29606; I29610; I24822; I18259; I770; I72527
Alpha-ID: alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision, German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) ^b .	07. April 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1 kann der beigefügten Fachinformation entnommen werden HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) ^a	22. November 2018
a: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1 kann der beigefügten Fachinformation entnommen werden HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HIV-1-Infektion bei therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Therapienaive Patienten: DTG in Kombination mit zwei NRTI unter Auswahl von FTC/TAF oder ABC/3TC oder RPV in Kombination mit den zwei NRTI FTC/TDF. 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.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)		

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

Doravirin (DOR) wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen eingesetzt. Die Zulassung von DOR wurde auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg erweitert. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen sollen alle Jugendlichen ab 12 Jahren unabhängig von Klinik und immunologischem Status wie Erwachsene therapiert werden.

Therapienaive Patienten

Die Leitlinien empfehlen bei ≥ 12 -Jährigen bevorzugt Dolutegravir (DTG) als 3. Substanz zusammen mit den nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)-Kombinationen Emtricitabin (FTC) und Tenofovirafenamid (TAF), Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC) oder ABC und FTC.

Um einen direkten Vergleich innerhalb der NNRTI zu ermöglichen, wird auch Rilpivirin (RPV) in Kombination mit FTC/Tenofoviridisoproxil (TDF) als weitere zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen. NNRTI (RPV und Efavirenz [EFV]) gelten jedoch lediglich als alternatives Regime bei ≥ 12 -Jährigen und werden eingeschränkt empfohlen. Raltegravir (RAL), ein Integrase-Inhibitor (INI), wird ebenfalls als alternatives Therapieregime empfohlen.

Therapieerfahrene Patienten

Die Leitlinien geben bezüglich der Therapieumstellung keine substanzspezifischen Hinweise. Es wird lediglich der generelle Hinweis gegeben, dass therapieerfahrene Patienten mit einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie (ART) behandelt werden sollen.

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)

Die Erteilung der Zulassungserweiterung von DOR für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, einarmigen, offenen, multizentrischen, klinischen Phase I/II-Studie IMPAACT 2014. Tabelle 1-7 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Studie zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zum Datenschnitt 07. Juli 2021 im Überblick (All-Treated-Population)

Studie: IMPAACT 2014	Kohorte 1	Kohorte 2		
	N = 9	Therapienaiv N = 2	Therapieerfahren N = 43	Gesamt N = 45
<u>Mortalität^a</u>				
<u>Gesamtüberleben</u> Patienten mit Ereignis, n (%)	0	0	0	0
<u>Morbidität^b</u>				
<u>Virologisches Ansprechen, n (%)^c</u>				
HIV-1-RNA < 40 Kopien/ml		1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml		1 (50,0)	40 (93,0)	41 (91,1)
HIV-1-RNA < 200 Kopien/ml	N/A	1 (50,0)	42 (97,7)	43 (95,6)
Log ₁₀ -Veränderung (HIV-1-RNA) ^d		-2,1 [-5,8; 26,1]	-	-
<u>Immunologisches Ansprechen^d</u>				
CD4-Zellzahlen vs. Baseline, MW (SD)		175,0 (84,9)	75,5 (217,9)	80,1 (214,1)
CD4-Prozent vs. Baseline, MW (SD)		9,1 (2,3)	-0,9 (3,8)	-0,4 (4,2)
<u>Unerwünschte Ereignisse, n (%)^a</u>				
UE	4 (44,4)	2 (100,0)	43 (100,0)	45 (100,0)
SUE	0	0	2 (4,7)	2 (4,4)
Schwere UE (≥ Grad 3)	0	0	10 (23,3)	10 (22,2)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	0	1 (2,3)	1 (2,2)
a: Für Kohorte 2: Alle verfügbaren Daten bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 b: Für Kohorte 2: Auswertung zu Woche 48 c: FDA Snapshot-Ansatz d: Observed Failure-Analyse CD4: Cluster of Differentiation 4; FDA: Food and Drug Administration; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; MW: Mittelwert; N/A: Nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				

Wie in Tabelle 1-7 dargestellt wird, führte die Behandlung mit DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wie 3TC und TDF in der Studie IMPAACT 2014 sowohl bei therapienaiven als auch bei therapieerfahrenen HIV-1-Infizierten ab 12 Jahren zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen. Die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF, untersucht in der Kohorte 2, ist eine Möglichkeit der Kombination von DOR mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, sodass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Kohorte 2 auf DOR in freier Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angenommen werden kann. Gleichzeitig wurde das gute Sicherheitsprofil von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln belegt.

Mortalität

In der Studie IMPAACT 2014 verstarben keine Patienten. Dieses Ergebnis belegt den hohen medizinischen Nutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln in der Endpunktkategorie Mortalität bei Jugendlichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Morbidität

Die Studie IMPAACT 2014 demonstriert eine hohe virologische Ansprechrate (93,0 %) und ein sehr gutes immunologisches Ansprechen. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Endpunktkategorie Morbidität.

Nebenwirkungen

Die Studie IMPAACT 2014 belegt die Sicherheit und Verträglichkeit von DOR bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 22,2 % der Patienten beobachtet, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gab es nur bei zwei Patienten und lediglich ein Patient brach die Behandlung wegen eines Unerwünschten Ereignisses ab. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HIV-1-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Therapienaive Patienten: Ja Therapieerfahrene Patienten: Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“ HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit DOR, einem NNRTI der neuesten (zweiten) Generation, steht jetzt auch für Jugendliche ab 12 Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung. DOR bietet eine dauerhafte Wirksamkeit und gute Verträglichkeit für die ART von therapie-naiven und therapie-erfahrenen Patienten mit HIV-1-Infektion.

Derzeit verfügbare NNRTI weisen Eigenschaften auf, aufgrund derer sie sich nicht optimal als bevorzugte Erstlinientherapie bei Jugendlichen mit HIV-1 eignen. Das positive Sicherheitsprofil unter DOR konnte bereits bei erwachsenen Patienten mit HIV-1 gezeigt werden. Diese Ergebnisse wurden nun in der pädiatrischen Patientenpopulation bestätigt. Es ist eine lebenslange Einnahme von Arzneimitteln für eine konstante virologische Suppression erforderlich. Insbesondere die positiven Daten zur Reproduktionstoxizität und die geringe Zahl Unerwünschter Ereignisse im zentralen Nervensystem (ZNS) haben bei der Behandlung von Jugendlichen mit HIV-1 einen hohen Stellenwert.

Im Gegensatz zu einigen anderen ART führt DOR nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten eingenommen werden. Insbesondere ist eine gleichzeitige Einnahme von Antibiotika oder oralen Kontrazeptiva mit DOR möglich. DOR kann unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingesetzt werden. Zudem trägt die Einmal-Täglich-Dosierung maßgeblich zur Therapieadhärenz bei.

DOR bietet des Weiteren eine hohe Flexibilität für den Patienten und den behandelnden Arzt, da mit DOR als Monosubstanz eine individuell zugeschnittene freie Kombination mit anderen Wirkstoffen möglich ist. Somit erlaubt DOR ein bestmögliches, patientenindividuelles Therapieschema zusammenzustellen.

Vor diesem Hintergrund und dem in der Studie IMPAACT 2014 gezeigten sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen sowie dem positivem Sicherheitsprofil kommt dem Arzneimittel eine große Bedeutung für die Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher zu. DOR stellt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sowohl für therapie-naive als auch für therapie-erfahrene Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche neue Therapieoption dar.

Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zeigen, dass DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einen hohen medizinischen Nutzen aufweist. Die präsentierte Studie erfüllt die regulatorischen Anforderungen für pädiatrische Studien im Anwendungsgebiet umfassend. Der in der Studie IMPAACT 2014 in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen gezeigte hohe medizinische Nutzen entspricht einem bedeutsamen Zusatznutzen, der aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns nicht quantifiziert werden kann. Aus diesem Grund wird in der Gesamtschau für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

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)

Die Zielpopulation von DOR umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind. Die Zielpopulation unterteilt sich in zwei Teilpopulationen: therapie-naive Patienten und therapieerfahrene Patienten.

HIV-1-Infektionen im Kindes- und Jugendalter unterscheiden sich nur im Säuglings- und frühen Kindesalter (bis 6 Jahren) hinsichtlich des Infektionsweges, der Virusdynamik, der Reife des Immunsystems und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung von HIV-1-Infektionen im Erwachsenenalter. Danach sinken Progressions- und Mortalitätsraten und gleichen sich jenen von jungen Erwachsenen an. Auch wird die ART ab 12 Jahren nicht mehr den speziellen Regimen für die Kindheit, sondern an den Regimen für Erwachsene angeglichen.

Die medikamentöse Therapie dieser Zielgruppe unterscheidet sich prinzipiell nicht von der Behandlung Erwachsener. Wesentliche Unterschiede betreffen jedoch die Therapiesituation. Die Steigerung der Therapieadhärenz ist bei Jugendlichen für den anhaltenden Therapieerfolg essenziell.

Eine verminderte Therapieadhärenz ist oft auf Nebenwirkungen zurückzuführen, daher spielt die Vermeidung von Nebenwirkungen eine prominente Rolle. Aufgrund der lebenslangen Behandlung ist die Vermeidung behandlungsbedingter Toxizität bzw. die vergleichsweise geringe Anzahl von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln essenziell. Auch die individuelle Kombinationsmöglichkeit der Substanzen kann gerade in Bezug auf die Vermeidung von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln von besonderem Interesse sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Behandlung häufiger Begleiterkrankungen HIV-1-infizierter Jugendlicher kann aufgrund von Wechselwirkungen mit der ART eine Herausforderung darstellen. Zusätzlich leiden minderjährige HIV-1-Infizierte oft unter psychologischen Problemen wie Hyperaktivität, Angst und Depression. Trotz großer Fortschritte in der Therapie der HIV 1-Infektion besteht deshalb nach wie vor ein Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen und einfacherem Einnahmeschema.

Mit DOR steht ein NNRTI der neuesten (zweiten) Generation mit dauerhafter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit für die ART therapienaiver und therapieerfahrener Patienten mit HIV-1-Infektion zur Verfügung. Als vorteilhaft erwies sich die Behandlung mit DOR insbesondere hinsichtlich Reproduktionstoxizität, ZNS-assoziierten Nebenwirkungen, Lipidprofil und der im Vergleich niedrigeren Anzahl an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. DOR führt nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann daher zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten wie Antibiotika oder oralen Kontrazeptiva eingenommen werden. Die Anwendung von DOR erfolgt unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme. Auch die einmal tägliche Dosierung erleichtert die Therapie.

DOR bietet des Weiteren eine hohe Flexibilität für den Patienten und den behandelnden Arzt, da mit DOR als Monosubstanz eine individuell zugeschnittene Kombination mit anderen Wirkstoffen möglich ist. Somit erlaubt DOR das Zusammenstellen eines bestmöglichen, patientenindividuellen Therapieschemas.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HIV-1-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Therapienaive Patienten: 11 Therapieerfahrene Patienten: 123-131
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	HIV-1-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind	Therapienaive Patienten: Nicht quantifizierbar Therapieerfahrene Patienten: Nicht quantifizierbar	Therapienaive Patienten: 11 Therapieerfahrene Patienten: 123-131
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HIV-1-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Therapienaive Patienten: Doravirin in Kombination mit Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid: 10.198,18 € Therapieerfahrene Patienten: Doravirin in Kombination mit Abacavir/ Lamivudin: 9.913,97 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	HIV-1-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren	12.361,41 €
		Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin		12.077,20 €
		Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		8.184,77 €
		Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren	4.962,36 €
		Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin		20.059,35 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosierung von Pifeltro[®] beträgt eine 100 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme einzunehmen und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Pifeltro[®] innerhalb von 12 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 12 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 2 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten, bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung oder bei Vorliegen einer leichten oder moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, sowie Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pifeltro[®] bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen. DOR wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischen Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht.

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