

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zum Datenschnitt 07. Juli 2021 im Überblick (All-Treated-Population).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
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).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
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
FDA	Food and Drug Administration
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
MW	Mittelwert
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDF	Tenofoviridisoproxil (fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil)
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Handelsname:	Delstrigo® Delstrigo® 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten
ATC-Code:	J05AR24
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Doravirin: 41314 Lamivudin: 26804 Tenofoviridisoproxil: 30972
Pharmazentralnummer (PZN)	30 Tabletten: 14260621 90 Tabletten: 14260638
ICD-10-GM-Code	B20; B21; B22; B23; B24; Z21
Alpha-ID	I29605; I29606; I29610; I24822; I18259; I770; I72527
Alpha-ID: Alphabethisches 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
Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofovirdisoproxil ausschließen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) ^b .	28. März 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“ b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1 kann der beigelegten 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
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) ^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 therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	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.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>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 Unterstreichungen zu markieren</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1</p>		

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

Die Fixdosiskombination Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (DOR/3TC/TDF) wird zur Behandlung von HIV-1-Infektionen eingesetzt. Die Zulassung von DOR/3TC/TDF wurde auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, erweitert. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), 3TC oder Tenofovir assoziiert sind.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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/3TC/TDF für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, 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	Therapienaiv N = 2	Therapieerfahren N = 43	Gesamt N = 45
<u>Mortalität^a</u>			
<u>Gesamtüberleben</u> Patienten mit Ereignis, n (%)	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	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	2 (100,0)	43 (100,0)	45 (100,0)
SUE	0	2 (4,7)	2 (4,4)
Schwere UE (≥ Grad 3)	0	10 (23,3)	10 (22,2)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	1 (2,3)	1 (2,2)
a: Alle verfügbaren Daten bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021			
b: 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; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Wie in Tabelle 1-7 dargestellt wird, führte die Behandlung mit DOR/3TC/TDF in der Studie IMPAACT 2014 bei therapieerfahrenen HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen. Gleichzeitig wurde das gute Sicherheitsprofil der Fixdosiskombination belegt.

Mortalität

In der Studie IMPAACT 2014 verstarben keine Patienten. Dieses Ergebnis belegt den hohen medizinischen Nutzen von DOR/3TC/TDF in der Endpunktkategorie Mortalität bei Jugendlichen.

Morbidität

Die Studie IMPAACT 2014 demonstriert mit DOR/3TC/TDF bei therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind, eine hohe virologische Ansprechrates (93,0 %) und ein sehr gutes immunologisches Ansprechen. Diese Ergebnisse belegen den hohen medizinischen Nutzen der Fixdosiskombination für die Endpunktkategorie Morbidität.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkungen

Die Studie IMPAACT 2014 belegt die Sicherheit und Verträglichkeit von DOR/3TC/TDF bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit HIV-1 infiziert sind. 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/3TC/TDF 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 therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	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)

Mit DOR/3TC/TDF steht nun auch therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer HIV-1-Infektion eine Fixdosiskombination als weitere Therapieoption zur Verfügung, die mit DOR einen NNRTI der neuesten (zweiten) Generation enthält. DOR/3TC/TDF bietet eine dauerhafte Wirksamkeit und gute Verträglichkeit für therapieerfahrene Patienten mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HIV-1-Infektion. DOR/3TC/TDF kann unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingesetzt werden.

Derzeit verfügbare NNRTI weisen Eigenschaften auf, aufgrund derer sie sich nicht optimal als bevorzugte Therapie bei Jugendlichen mit HIV-1 eignen. Das positive Sicherheitsprofil unter DOR/3TC/TDF konnte bereits bei erwachsenen Patienten mit HIV-1 gezeigt werden. Diese Ergebnisse wurden in der pädiatrischen Patientenpopulation nun bestätigt. Bei Jugendlichen ist aufgrund der frühen Erkrankung eine lebenslange Einnahme von Arzneimitteln für eine konstante virologische Suppression erforderlich. Insbesondere die positiven Daten zur Reproduktionstoxizität und geringe Unerwünschte Ereignisse im zentralen Nervensystem (ZNS) haben bei der Behandlung von Jugendlichen mit HIV-1-Infektion einen hohen Stellenwert.

Im Gegensatz zu einigen anderen ART führt DOR/3TC/TDF 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/3TC/TDF möglich.

Zudem trägt die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF aufgrund der geringeren Zahl einzunehmender Tabletten sowie der Einmal-Täglich-Dosierung maßgeblich zur Therapieadhärenz der jungen Patienten bei.

Vor diesem Hintergrund und dem in der Studie IMPAACT 2014 gezeigten sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen sowie dem positivem Sicherheitsprofil kommt der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF eine große Bedeutung für die Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher zu. DOR/3TC/TDF stellt für therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche neue Therapieoption dar.

Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2014 zeigen, dass DOR/3TC/TDF bei therapieerfahrenen Jugendlichen, die mit HIV-1 infiziert sind, 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. In der Gesamtschau wird für die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF **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 der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF umfasst antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind.

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. Eine Verbesserung der Adhärenz kann auch durch die Reduktion der „Pillenlast“ erzielt werden. Fixdosiskombinationen bieten den Vorteil einer einmal täglichen Medikamenteneinnahme, was das Therapieregime vereinfacht.

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/3TC/TDF steht eine Fixdosiskombination, welche mit DOR einen NNRTI der neuesten (zweiten) Generation einschließt, mit dauerhafter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung. Als vorteilhaft erwies sich DOR/3TC/TDF hinsichtlich Reproduktionstoxizität, ZNS-assoziierten Nebenwirkungen, Lipidprofil und der im Vergleich niedrigeren Anzahl an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. DOR/3TC/TDF führt nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten wie Antibiotika oder oralen Kontrazeptiva eingenommen werden.

Die meisten NNRTI haben eine niedrige Resistenzschwelle. DOR zeigte jedoch in vitro sowohl gegen das Wildtyp-Virus als auch gegen HIV-1 mit den klassischen NNRTI-Resistenzen (K103N, Y181C und G190A) eine antiretrovirale Wirkung.

Die Fixdosiskombination bietet einen Vorteil durch die Reduktion der „Pillenlast“ und die einmal tägliche Medikamenteneinnahme vereinfacht das Therapieregime. Zudem kann DOR/3TC/TDF unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	11-21
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

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 therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind und von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	Nicht quantifizierbar	11-21
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 therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	9.313,18 €
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 therapieerfahrenen Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind und von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen	10.385,55 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosierung von Delstrigo® beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme einzunehmen und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Delstrigo® innerhalb von 12 Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient Delstrigo® 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 von Delstrigo® 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.

Für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min ist keine Dosisanpassung von Delstrigo® 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 oder moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, sowie Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delstrigo® bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen. DOR/3TC/TDF wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischen Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht. Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-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® darf nicht gleichzeitig mit anderen 3TC-haltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die TDF oder Tenofoviralfenamid enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden. Delstrigo® sollte nicht mit DOR angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist zur Dosisanpassung erforderlich.