

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Fixdosiskombination zur Behandlung von Jugendlichen
ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg
mit HIV-1-Infektion*

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

Stand: 22.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	44
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: AIDS-definierende Erkrankungen nach der CDC-Klassifikation von 2014	17
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankungen nach der CDC-Klassifikation von 2014 für Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren.....	18
Tabelle 3-3: Entwicklung Inzidenz und Prävalenz für Jugendliche und Kinder im Alter ab 12 bis 17 Jahren mit HIV-1 (2021-2026)	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten pro Patientengruppe.....	26
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten pro Patientengruppe.....	27
Tabelle 3-7: Prävalenz von Primärresistenzen in Deutschland	28
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten pro Patientengruppe.....	28
Tabelle 3-9: Herleitung der Patientenanzahl in der Population der therapieerfahrenen Patienten	29
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	44
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	44
Tabelle 3-19: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Delstrigo® und anderen Arzneimitteln	56
Tabelle 3-20: Übersicht der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken	71
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: HIV-Replikationszyklus	13
Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf der unbehandelten HIV-Infektion	15
Abbildung 3-3: Relatives Niveau der HIV-RNA (rot) und CD4-Zellen (blau) in Erwachsenen (gepunktete Linie) und Kindern (durchgezogene Linie) in den Jahren nach einer HIV-1-Infektion	16
Abbildung 3-4: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom)
ART	Antiretrovirale Therapie
AUC	Area under the curve
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMD	Bone mineral density (Knochendichte)
C ₂₄	Konzentration nach 24 Stunden
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention)
C _{max}	Maximalkonzentration
CMV	Zytomegalie-Virus
CYP	Cytochrom-P450
DAIG	Deutsche AIDS Gesellschaft
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Doravirin
EACS	European AIDS Clinical Society (Europäische Klinische AIDS-Gesellschaft)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
ELV	Elvitegravir
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus

Abkürzung	Bedeutung
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1 (Infektion)
HIV-2	Humanes Immundefizienzvirus Typ 2 (Infektion)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IfSG	Infektionsschutzgesetz
INI	Integrase-Inhibitor
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PI	Protease-Inhibitor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxil (fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil)
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (DOR/3TC/TDF) (Delstrigo[®]) ist 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, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die

Substanzklasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschließen (1). Für das Anwendungsgebiet (AWG), welches nur antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten umfasst, wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu DOR/3TC/TDF für Jugendliche hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Delstrigo® enthält die Fixdosiskombination aus 100 mg DOR, 300 mg 3TC und 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil und wird zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt (1). Die Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF ist bereits für Erwachsene zugelassen und hat ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen (2).

DOR/3TC/TDF wird nun im Rahmen einer Zulassungserweiterung für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF

ausschließen, zugelassen. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Die Deutsch-Österreichische Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) empfiehlt, dass alle Jugendlichen und Kinder ab 12 Jahren unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status wie Erwachsene therapiert werden sollen (3).

Unter Anwendungen dieser aktuell gültigen Leitlinie wird die zVT für das neue AWG wie folgt abgeleitet:

- Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Patienten unter Berücksichtigung der Zulassung:

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.

Therapieerfahrene Patienten

Im Gegensatz zu therapienaiven Patienten geben die Leitlinien bezüglich einer Therapieumstellung keine substanzspezifischen Hinweise. Es wird lediglich der generelle Hinweis gegeben, dass therapieerfahrene Patienten mit einer patientenindividuellen ART behandelt werden sollen (3, 4).

Die Deutsch-Österreichische Leitlinie besagt, dass bei der Therapieumstellung von zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und NNRTI die Kombination von zwei neuen NRTI und einer neuen Substanzklasse gewählt werden sollte (geboosterte Protease-Inhibitoren [PI], oder Integrase-Inhibitoren [INI]). Bei der Vorbehandlung mit zwei NRTI und PI soll, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Resistenztestung, auf zwei neue NRTI und einen INI, NNRTI oder einen anderen, nicht geboosterten PI umgestellt werden (3). Auch die Leitlinie der Europäischen Klinischen AIDS-Gesellschaft (European AIDS Clinical Society, EACS) empfiehlt, dass die Therapieumstellung abhängig von allen vorhergehenden ART und bestehenden Resistenzen ist (4).

Außerdem ist es gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinie vertretbar, wenn bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/Emtricitabin [FTC]-Resistenz) und Fehlen von Alternativen eine ART unter Einschluss von 3TC oder FTC beibehalten wird. Sofern es trotz mehrmaliger Therapieumstellungen nicht gelingt, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml zu senken, ist es laut Expertenmeinung bei stabiler Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl vertretbar, diese Kombination beizubehalten, sollten keine erfolgsversprechenden Optionen zur Verfügung stehen (3). Die Leitlinie der Europäischen Klinischen AIDS-Gesellschaft empfiehlt zudem unter Beachtung der Zulassung Tenofovirafenamid (TAF) oder TDF mit 3TC oder FTC als bevorzugte Option bei Therapieumstellung. FTC oder 3TC sollten auch bei einer M184-Mutation weiter beibehalten werden, da sie mit einem besseren Ansprechen auf Tenofovir verbunden werden (4).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der europäischen Leitlinie und der Deutsch-Österreichischen Leitlinie sowie den jeweiligen Fachinformationen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo®: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil: Vom 4. Juli 2019; 2019 [Stand: 15.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5842/2019-07-04_AM-RL-XII_Doravirin-Lamivudin-Tenofoviridisoproxil_D-422_TrG.pdf.
3. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
4. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.0 (English); 2021 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der Erkrankung, Verbreitung und Übertragung von HIV

Das lymphotrope humane Immundefizienzvirus (HIV) gehört zur Familie der Retroviren und zur Gattung der Lentiviren. Zu unterscheiden sind HIV-1 und HIV-2, die sich jeweils in mehrere Subtypen untergliedern lassen (1). Die Mehrheit der Patienten weltweit ist mit HIV-1 infiziert. HIV-2 lässt sich nur bei etwa 1 % der Patienten nachweisen und ist nicht Gegenstand dieses Dossiers (2). Im Jahr 1959 wurde der erste gesicherte Fall einer HIV-1-Infektion bei einem afrikanischen Patienten dokumentiert. Seither hat sich das Virus global verbreitet (1). Das erworbene Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) wurde erstmals 1981 durch die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) als eigenständige Krankheit erkannt.

Weltweit waren im Jahr 2020 37,7 Millionen Menschen mit HIV-1 infiziert (3). In Deutschland lebten im Jahr 2020 gemäß Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) geschätzt 93.245 Menschen mit einer HIV-1-Infektion (4). Im Jahr 2020 wurden 2.545 Neuinfektionen (alle Altersgruppen) in Deutschland gemeldet (4).

Die Übertragung von HIV ist durch Kontakt mit Blut, Sperma, Vaginalsekret oder dem Flüssigkeitsfilm der Darmschleimhaut möglich. Ungeschützte Sexualkontakte stellen bei Erwachsenen den häufigsten Übertragungsweg dar (1). So infizierten sich im Jahr 2020 in Deutschland 1.003 Männer, die Sex mit Männern haben, neu mit HIV. Durch heterosexuelle Kontakte infizierten sich im gleichen Jahr 528 Personen. Eine Übertragung von HIV ist auch durch einen gemeinsamen Gebrauch von Injektionsutensilien (z. B. bei intravenösem Drogenkonsum) möglich; 167 Personen infizierten sich über diesen Übertragungsweg (4). Für 30 % der Neudiagnosen im Jahr 2020 lagen dem RKI keine ausreichenden Angaben zum Übertragungsweg vor (4). Auch liegen keine gesonderten Daten für deutsche Jugendliche ab 14 bis < 18 Jahren vor. Weltweite Studien scheinen jedoch zu bestätigen, dass sich Jugendliche ebenfalls vor allem über ungeschützte Sexualkontakte und über Injektionsutensilien mit HIV anstecken (5). In Deutschland wurden 2020 11 Jugendliche ab 16 bis 17 Jahren mit HIV diagnostiziert (6). Bei nur zwei dieser Jugendlichen lag eine Mutter-Kind-Transmission zugrunde (4).

Bei Kindern unter 14 Jahren wird HIV hingegen mehrheitlich vertikal durch die Mutter vor oder während der Geburt sowie durch Stillen übertragen. In Deutschland wurde 2020 insgesamt bei neun Kindern unter 14 Jahren eine HIV-Neudiagnose gestellt. Bei allen lag sicher oder wahrscheinlich eine Mutter-Kind-Transmission zugrunde (4). Fünf dieser Kinder wurden in Deutschland geboren und die Diagnose erfolgte im Alter von 0 bis 4 Jahren. Die anderen vier Kinder wurden im Ausland geboren und haben ihre Diagnose erst später ab 6 bis 13 Jahren erhalten (4, 6).

Während im Jahr 2004 in Deutschland Schätzungen zufolge noch 400 bis 500 HIV-1 infizierte Kinder unter 15 Jahren lebten, reduzierte sich diese Zahl Ende 2013 auf ca. 200 (7, 8). Diese Reduktion konnte dank verschiedenen neuen präventiven Maßnahmen erzielt werden (1). Die Transmissionsrate von der Mutter auf ihr Kind liegt ohne jegliches medizinisches Eingreifen bei bis zu 40 %, in Deutschland aber durch moderne Behandlungsmöglichkeiten mittlerweile nur noch bei 1 bis 2 % (2). Insgesamt lag die Prävalenz der HIV-1-infizierten Patienten ab 12 bis < 18 Jahren im Jahr 2020 bei 167 (6).

Zielpopulation

Die Zielpopulation der Fixdosiskombination DOR/3TC/TDF in der Zulassungserweiterung umfasst therapienerfahrene Jugendliche ab 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind und von Toxizitäten betroffen 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..

Die HIV-1-Infektion im Kindes- und Jugendalter unterscheidet sich hinsichtlich des Infektionsweges, der Virusdynamik, der Reife des Immunsystems und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung von HIV-1-Infektionen im Erwachsenenalter (9). Diese Unterschiede betreffen vor allem das Säuglings- und frühe Kindheitsalter (Alter unter 6 Jahren). 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 Regime für Erwachsene angeglichen. So empfiehlt die Deutsch-Österreichische Leitlinie, dass alle Jugendliche > 12 Jahre wie Erwachsene behandelt werden sollen (9).

Bezüglich der medikamentösen Therapie ergeben sich für die Zielgruppe daher keine prinzipiellen Unterschiede zur Erwachsenenpopulation. Wesentliche Unterschiede betreffen jedoch vor allem die Therapiesituation (siehe Abschnitt 3.2.2). Die Steigerung der Therapieadhärenz bei Kindern und Jugendlichen ist für den anhaltenden Therapieerfolg einer ART essenziell. Eine Verbesserung der Adhärenz kann durch eine Reduktion der „Pillenlast“ erzielt werden. Fixdosiskombinationen bieten den Vorteil einer einmal täglichen Medikamenteneinnahme, was das Therapieregime vereinfacht. Eine verminderte Therapieadhärenz ist zudem oft auf Nebenwirkungen zurückzuführen, daher spielt die Vermeidung von Nebenwirkungen eine prominente Rolle. Aufgrund der lebenslangen Behandlung mit einer ART, ist die Vermeidung behandlungsbedingter Toxizität (Reproduktion, zentrales Nervensystem [ZNS]) oder Wechselwirkungen von anderen Arzneimitteln mit einer

ART bei Kindern und Jugendlichen essenziell. Es ist somit gerade für diese Patientenpopulation wesentlich, weitere wirksame und gleichzeitig gut verträgliche Therapieoptionen zu schaffen.

Die Entstehung einer HIV-1-Infektion

HIV infiziert primär Zellen des Immunsystems. Angriffspunkt des Virus ist das Glykoprotein CD4, das auf der Oberfläche von T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des ZNS zu finden ist (2).

Der Replikationszyklus ist vereinfacht in Abbildung 3-1 dargestellt. HIV heftet sich an Wirts-T-Zellen an und dringt in diese ein. Im Anschluss setzt es HIV-Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid, RNA) und HIV-Enzyme frei (Reverse-Transkriptase, Integrase, Protease). HIV-Reverse-Transkriptase kopiert virale RNA als provirale Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid, DNA). Provirale DNA tritt in den Zellkern des Wirts ein. HIV-Integrase erleichtert die provirale DNA Integration in die DNA des Wirts. Die Wirtszelle produziert nun HIV-RNA und HIV-Proteine. HIV-Proteine werden zu HIV-Virionen zusammengesetzt und von der Zelloberfläche durch Knospung („budding“) freigesetzt. Sie gelangen somit in die Blutbahn und infizieren weitere CD4-positive Zellen. Die HIV-Protease spaltet virale Proteine und wandelt das unreife Virion zu einem reifen, infektiösen Virion um.

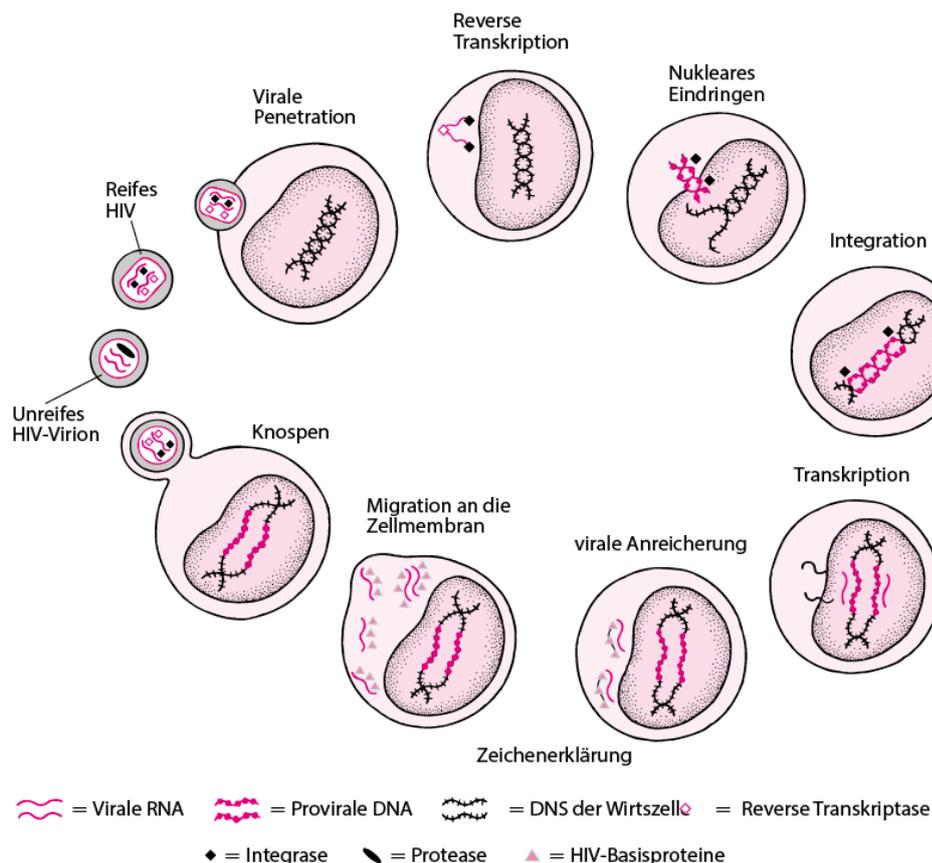


Abbildung 3-1: HIV-Replikationszyklus

Quelle: Eigene Darstellung nach (10)

Die Anzahl der funktionsfähigen CD4-positiven Zellen nimmt durch diesen raschen Replikationszyklus (etwa 10^{11} Viren/Tag) immer weiter ab, die Immunantwort der infizierten Person wird zunehmend geschwächt (2, 11).

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

Diagnose und Krankheitsverlauf einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen

Erfolgte eine Infektion mit HIV, lassen sich zwei bis zehn Wochen später spezifische Antikörper gegen HIV im Blut mit einem Suchtest nachweisen (1). Zwei bis drei Wochen nach der Infektion, in der **akuten Phase**, kann ein unspezifisches Krankheitsbild auftreten, das einem grippalen Infekt ähnelt. Häufig verläuft die akute Phase jedoch unspezifisch und symptomfrei, so dass eine Labordiagnostik nicht indiziert ist. Etwa ein Drittel der Diagnosen wird daher erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt, zum Teil im Rahmen von Routinediagnostik (z. B. bei einer Blutspende), gestellt. Die Viruslast im Körper der infizierten Person erreicht während der akuten Phase sehr hohe Werte. Mit dem Auftreten spezifischer Antikörper sinkt diese nach 2 Monaten auf $< 1\%$ des Ausgangswertes ab und stabilisiert sich nach 6 bis 12 Monaten auf diesem Level (viraler Setpoint).

Der virale Setpoint ist ein prognostischer Faktor für den Krankheitsverlauf. Je höher die Viruslast zum viralen Setpoint ist, desto schneller schreitet die Erkrankung meist fort. Bei Frauen führt das weibliche Sexualhormon Progesteron in der akuten Phase zu einer gesteigerten Immunantwort, der virale Setpoint ist daher niedriger. Die stärkere Aktivierung des Immunsystems führt im weiteren Verlauf allerdings zu einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung (2). Bei erwachsenen Patienten folgt der akuten Phase eine Phase von häufig mehreren Jahren der Symptomfreiheit.

Während dieser **chronischen Phase** treten im unbehandelten Krankheitsverlauf allmählich Symptome wie oraler Soor, orale Haarleukoplakie, Entzündungen des kleinen Beckens, Listeriose, Candidose oder Herpes Zoster auf. Die Anzahl CD4-positiver Zellen sinkt kontinuierlich in dieser Phase (2). Der chronischen Phase schließt sich etwa ab einer CD4-Zellzahl von $< 200/\mu\text{l}$ eine **Phase mit AIDS-definierenden Erkrankungen** an (siehe Abbildung 3-2) (2). Unbehandelt beträgt die durchschnittliche Zeit bis zur Entwicklung von AIDS bei erwachsenen Patienten abhängig vom Alter zwischen 7,7 bis 11 Jahre (12). Die AIDS-definierenden Erkrankungen führen unbehandelt schließlich zum Tod der infizierten Person (13). Abbildung 3-2 fasst die verschiedenen Phasen des Krankheitsverlaufs bei Erwachsenen zusammen.

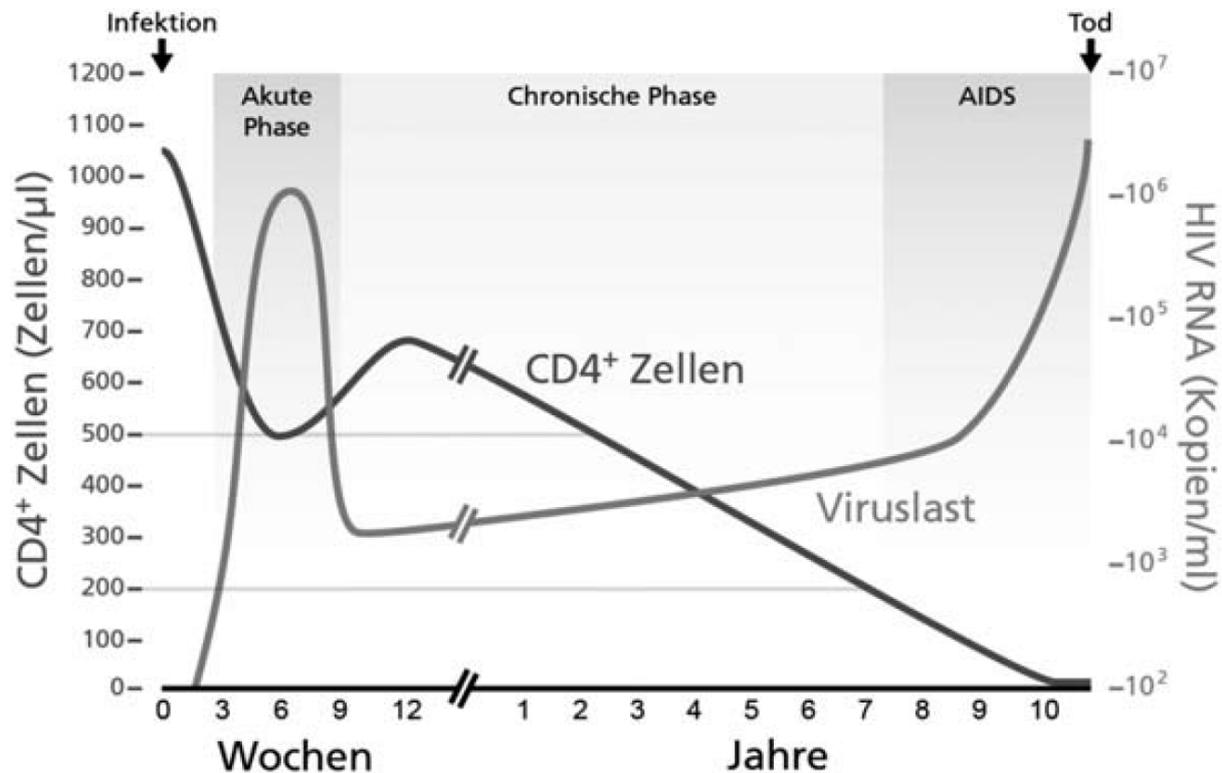


Abbildung 3-2: Krankheitsverlauf der unbehandelten HIV-Infektion bei Erwachsenen

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

Quelle: (2)

Unterschiede im Krankheitsverlauf einer HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Während die Entwicklung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen langsam verläuft und der virale Setpoint über viele Jahre stabil bleiben kann, steigt die Viruslast bei Kindern in den ersten Monaten nach der Infektion um das 10-fache an und erreicht ein Niveau, das viel höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abbildung 3-3). Kinder, die nicht behandelt werden, weisen ein HIV-RNA-Niveau von $> 100.000/\text{ml}$ auf, und Viruslasten von $1.000.000/\text{ml}$ oder mehr sind keine Seltenheit. Außerdem sinkt die Viruslast bei Kindern nur langsam ab und der Setpoint wird erst zum 5. Lebensjahr erreicht (14).

Bezüglich Mortalität weisen Kinder eine bimodale Verteilung auf. Während 20 bis 30 % der Kinder eine schnelle Progression oder Tod bereits im ersten Lebensjahr erleidet, folgen die verbleibenden Kinder einem Krankheitsverlauf, der dem der Erwachsenen ähnlich ist. Allerdings weisen Kinder ein stark altersabhängiges Profil auf. Kinder unter 5 Jahren haben unabhängig der CD4-Zellzahl ein höheres Risiko für Tod oder Progression als ältere Kinder. Erst nach dem 5. Lebensjahr scheint sich der prognostische Faktor für Progression und Tod, d. h. die CD4-Zellzahl und das HIV-RNA-Niveau, jenen von jungen Erwachsenen anzugleichen (14). Allerdings zeigt sich hier ein Unterschied zwischen Kindern mit perinataler Infektion und Jugendlichen, die sich später über Sexualkontakte infiziert haben. Während jene Kinder, die bis ins Jugendalter überleben, bereits eine fortgeschrittene Progression trotz höherer

CD4-Zellzahlen aufweisen, sind die Jugendlichen oft noch asymptomatisch, haben aber ein niedrigeres CD4-Zellzahlniveau (14, 15).

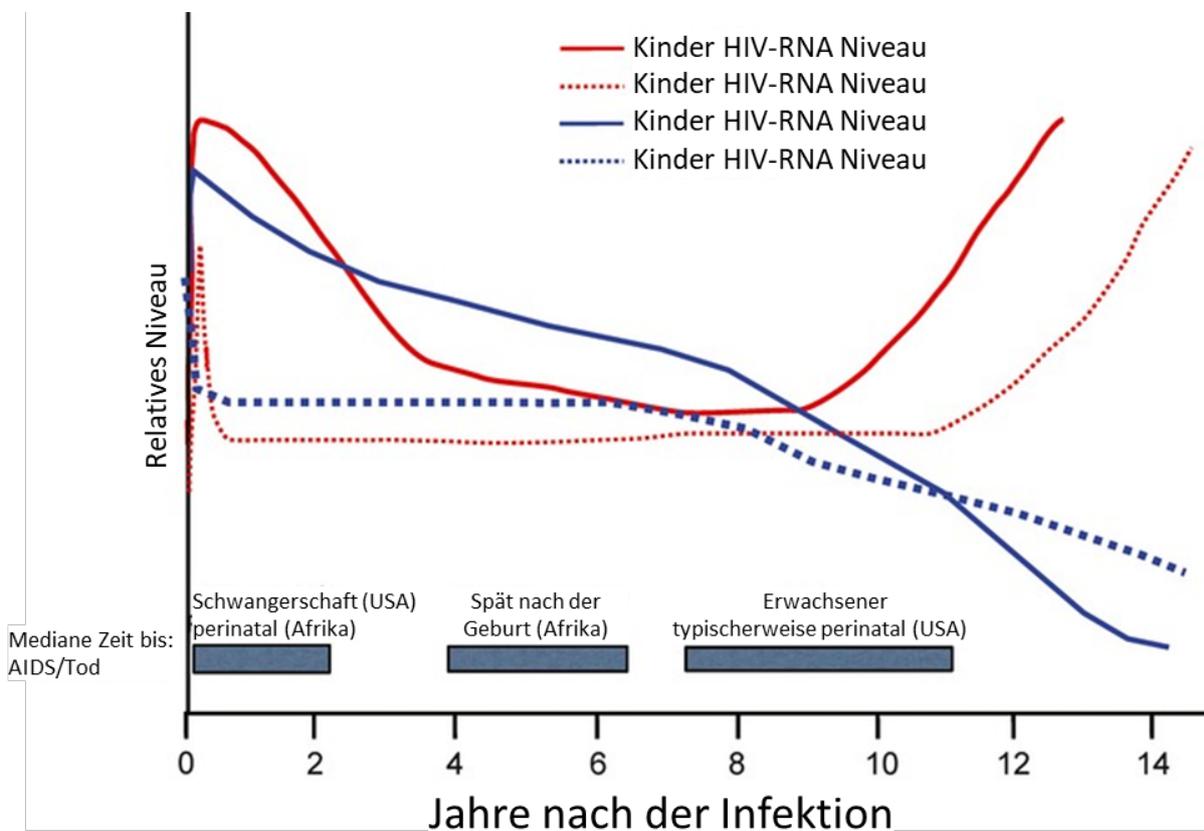


Abbildung 3-3: Relatives Niveau der HIV-RNA (rot) und CD4-Zellen (blau) in Erwachsenen (gepunktete Linie) und Kindern (durchgezogene Linie) in den Jahren nach einer HIV-1-Infektion

Die grauen Boxen markieren die mediane Zeit bis zur Entwicklung von AIDS oder Tod von Kindern, aufgeteilt nach Region und Ansteckungsweg im Vergleich zu Erwachsenen.

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

Quelle: (14)

Bei perinatal-infizierten Kindern ist das Immunsystem geschwächt, das Wachstum verzögert und die Anfälligkeit für Infektionen und Krankheiten erhöht. Im Jugendalter sind diese Patienten bereits physisch eingeschränkt und zeigen sich anfälliger für Masern trotz Immunisierung (15). Im Gegensatz zu Erwachsenen haben Kinder während einer akuten HIV-1-Infektion weder Fieber, Halsschmerzen noch Lymphadenopathie (2). Studien zeigen außerdem, dass trotz erfolgreicher Unterbindung einer Mutter-Kind-Transmission, Kinder von HIV-1-infizierten Müttern immunologische Defizite aufweisen können. Sie weisen tiefere CD4-Zellzahlen auf, welche zu einer reduzierten Funktion des Thymus, einer reduzierten Effizienz im Nachbilden von Vorläuferzellen und zu erhöhten Serum Interleukin-7 Werten führen. Zudem weisen sie eine erhöhte Sterblichkeit auf (14).

Im Unterschied zu Erwachsenen zeigt das Immunsystem von Jugendlichen hingegen eine robustere Reaktion gegenüber einer HIV-1-Infektion während einer ART. Allerdings scheint die Pubertät und Adrenarche verzögert einzutreten (15).

Um den Gesundheitszustand HIV-infizierter Patienten kategorisieren zu können, wurde 1993 die Klassifikation der CDC entwickelt, die 2008 und zuletzt 2014 überarbeitet wurde (siehe Tabelle 3-2). Bei der Überarbeitung wurde die Klassifikation der Erwachsenen für Jugendliche und Kindern ab 6 bis 12 Jahren übernommen. Bei Fortschreiten der Erkrankung wird der Patient entsprechend neu klassifiziert, allerdings kann dieser bei Rückgang von Symptomen nicht wieder in ein niedrigeres Stadium eingeteilt werden (16).

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

AIDS-definierende Erkrankungen
Multiple oder wiederkehrende bakterielle Infektionen
Candidose der Bronchien, Trachea oder Lunge
Candidose des Oesophagus
Invasiver Gebärmutterhalskrebs
Disseminierte oder extrapulmonale Coccidioidomycose
Extrapulmonale Cryptococcosis
Chronische intestinale Cryptosporidiose
CMV-Infektion (außer Leber, Milz oder Lymphknoten), CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
Enzephalopathie
Herpes simplex Infektion mit chronischer Ulzera (> 1 Monat), Bronchitis, Pneumonitis oder Oesophagitis
Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
Chronische intestinale Isosporiasis (> 1 Monat)
Kaposi-Sarkom
Lymphom (Burkitt, immunoblastisch oder primär zerebral)
Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii oder andere oder nicht identifizierte Mycobacterium-Spezies (disseminiert oder extrapulmonal)
Infektion mit Mycobacterium tuberculosis (pulmonal, disseminiert oder extrapulmonal)
Pneumonie durch Pneumocystis jirovecii
Wiederkehrende Pneumonie (> 2 innerhalb eines Jahres)
Fortschreitende multifokale Leukoenzephalopathie
Wiederkehrende Salmonellen-Septikämie
Zerebrale Toxoplasmose
Wasting-Syndrom
AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention; CMV: Zytomegalie-Virus
Quelle: (16)

Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankungen nach der CDC-Klassifikation von 2014 für Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4-Zellen ^a
1	Keine	> 500/ μ l oder \geq 26 %
2	Keine	200-499/ μ l oder 14-25 %
3	Dokumentierte AIDS-definierende Erkrankung (siehe Tabelle 3-1)	< 200/ μ l oder < 14 %
Unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

a: Die Prozentangabe der CD4-Zellen bezieht sich auf die Gesamtzahl der Lymphozyten. Bei der Ermittlung des Stadiums hat die Zellzahl pro μ l Vorrang vor dem prozentualen Anteil an CD4-Zellen. Der prozentuale Anteil wird nur bei Fehlen der Zellzahl betrachtet

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

Quelle: (16)

Zusätzlich zu den in Tabelle 3-2 dargestellten Stadien wurde in der Überarbeitung von 2014 das Stadium 0 definiert. Dieses Stadium deckt die sehr frühe HIV-Infektion mit widersprüchlichen Testergebnissen aufgrund einer noch nicht vollständig ausgeprägten Immunantwort ab. Eine Einstufung des Patienten in Stadium 0 erfolgt bei negativen oder unklaren Testergebnissen aus Antikörper-, kombinierten Antigen-/Antikörper- oder Nukleinsäuretests innerhalb von 180 Tagen vor dem ersten bestätigten positiven Testergebnis oder bei einer Reihe von Tests mit positivem Ergebnis für virale Marker wie dem p24-Antigen oder viraler DNA/RNA 180 Tage vor oder nach einem negativen Antikörper-Test (16).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Eine HIV-1-Infektion ist derzeit nicht heilbar. Zur Behandlung von HIV-1-Infektionen stehen eine Vielzahl von Substanzen für eine ART zur Verfügung.

Ziel der ART ist die Hemmung der HIV-Replikation, der Erhalt bzw. die Rekonstitution der Immunität, die Senkung der Morbidität und Mortalität sowie eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher (9).

Unbehandelt versterben Patienten nach Auftreten der ersten AIDS-definierenden Erkrankungen meist innerhalb knapp eines Jahres (13). In Deutschland liegt der Anteil an therapierten HIV-1-Infektionen aber bei über 90 %. Davon gelten wiederum 96 % als erfolgreich therapiert.

Außerdem wurden im Jahr 2020 auch etwa 90 % der HIV-1-Infizierten diagnostiziert und damit das „90-90-90 Ziel“ des Gemeinsamen Programms der Vereinten Nationen zu HIV/AIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS) erreicht. Nur 35 % der HIV-1-Infektionen wurden erst mit einem fortgeschrittenen Immundefekt diagnostiziert (17). Mit konsequenter lebenslanger ART haben diese Patienten mittlerweile eine nahezu normale Lebenserwartung verglichen mit der HIV-negativen Bevölkerung (18–20). Eine HIV-1-Infektion stellt grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar und eine Therapie muss lebenslang ohne Unterbrechung erfolgen (9).

Bei der ART werden verschiedene Klassen von Wirkstoffen verwendet. Die Medikamente der einzelnen Wirkstoffklassen greifen gezielt verschiedene Vorgänge des Replikationszyklus an (Abbildung 3-1). Zwei Klassen hemmen den HIV-Eintritt in die Wirtszelle, die anderen inhibieren eines der drei HIV-Enzyme, die benötigt werden, um in humanen Zellen zu replizieren (Reverse Transkriptase, Integrase und Protease).

Zur Behandlung sind derzeit in Deutschland Wirkstoffe aus den folgenden fünf Substanzklassen zugelassen (2) (Aufzählung entlang der Stadien des Replikationsprozesses in Abbildung 3-1):

- Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)
- Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
- Integrase-Inhibitoren (INI)
- Protease Inhibitoren (PI), meist kombiniert mit einem sog. Booster

Die Leitlinien empfehlen grundsätzlich eine Kombination bestehend aus zwei NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboosterten PI (21, 22). Diese Kombination wird auch bei therapieerfahrenen Patienten, wenn möglich, angewendet. Eine Kombinationstherapie mit Wirkstoffen aus verschiedenen Substanzklassen wird empfohlen, um das Risiko einer Resistenzbildung zu verringern (2).

Derzeit befinden sich auf dem deutschen Markt für Jugendliche und Kinder < 18 Jahren 30 zugelassene Präparate der beschriebenen Substanzklassen für die Behandlung einer HIV-1-Infektion, darunter auch zahlreiche Fixdosiskombinationen. Die Wahl eines Therapieregimes für vorbehandelte Patienten richtet sich nach der individuellen Situation und der bestehenden Krankheitsgeschichte der Patienten. In den 1990er Jahren kamen erstmalig NNRTI auf den Markt und sind seitdem fester Bestandteil einer ART. Allerdings werden in den Empfehlungen der derzeit gültigen Deutsch-Österreichischen Leitlinie keine konkreten Substanzklassen für bereits vorbehandelte Patienten empfohlen (9).

Therapieerfahrene Kinder und Jugendliche sollten demnach nach den Empfehlungen von Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) mit einer patienten-individuellen ART behandelt werden. Die Wahl der Zweitlinientherapie richtet sich dabei nach der vorangegangenen ART und nach bekannten Resistenzmutationen (23). Die Deutsch-Österreichische Leitlinie empfiehlt ebenfalls eine individuell angepasste ART unter Beachtung des vorherigen Regimes und möglicher Resistenzen (9).

Behandlungsbedingte Toxizität, insbesondere toxische Auswirkungen auf das ZNS, ist einer der häufigsten Gründe für einen Therapiewechsel (24). Eine schlechte Verträglichkeit des Medikamentes führt häufig zu einer geringeren Therapieadhärenz und folglich zum Fortschreiten der Erkrankung (24, 25). Auch die Vereinfachung der Therapie, also ein Wechsel von einer freien Kombinationstherapie mit mehreren Tabletten zu einer Fixdosiskombination in einer Tablette, ist mittlerweile ein häufiger Grund für einen Therapiewechsel (24).

Die ART erfordert eine kontinuierliche und lebenslange Einnahme der Wirkstoffe (21). Bereits kurze Unterbrechungen der Therapie können zu einem Anstieg der Viruslast und damit zu einem Therapieversagen, der Bildung von Resistenzen und einer Krankheitsprogression führen. Durch einen Anstieg der Viruslast nimmt zudem das Transmissionsrisiko zu (26). In der Deutsch-Österreichischen Leitlinie wird ein insgesamt sehr hoher Bedarf an geeigneten Strategien zur Steigerung der Adhärenz bei Jugendlichen festgestellt (9). Als Maßnahmen für die Steigerung der Adhärenz werden erwähnt: altersgerechte Besprechung der Grundprinzipien der medikamentösen Therapie, Erstellung eines individuellen Therapieplans, der die Bedürfnisse und den Alltag der Patienten und das Umfeld berücksichtigt, Maßnahmen zur Vereinfachung der Therapie, Reduktion der Tablettenzahl und -größe sowie der Dosisintervalle und die Gabe von Fixdosiskombinationen (9).

HIV-1-Patienten haben mit modernen Therapien mittlerweile eine deutlich höhere Lebenserwartung. Mit steigendem Alter nimmt allerdings entsprechend die Wahrscheinlichkeit von altersbedingten Komorbiditäten zu. Obschon die Wahrscheinlichkeit von Komorbiditäten im steigenden Alter höher ist, sind viele Patienten unter 30 Jahren bereits von begleitenden Krankheiten, die eine Behandlung benötigen, betroffen (27). Bei Kindern treten insbesondere Wachstums- und Entwicklungsstörungen, neurologische Erkrankungen, kardiovaskuläre Probleme, Erkrankungen des gastrointestinalen Systems, Nierenerkrankungen, Anämien, Störungen des Fettstoffwechsels und Bewegungssystems auf (28). Die Behandlung dieser Erkrankungen kann zu Wechselwirkungen mit der ART führen und stellt somit eine neue Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit HIV-Infektion dar (29, 30). Zusätzlich leiden Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektionen unter psychologischen Konsequenzen wie Hyperaktivität, Angst und Depression (28). Das Vorhandensein einer Depression ist wiederum assoziiert mit einer geringeren Therapieadhärenz (31). 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 mit anderen Medikamenten und einfacherem Einnahmeschema.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch DOR/3TC/TDF

Mit DOR/3TC/TDF steht ein NNRTI der neuesten (zweiten) Generation mit dauerhafter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit in einer Fixdosiskombination für die ART therapieerfahrenere Patienten mit HIV-1-Infektion zur Verfügung.

Wirksamkeit und Sicherheit

Bereits bei der Zulassung von DOR/3TC/TDF für Erwachsene mit HIV-1 zeigten die Phase III-Studien DRIVE-FORWARD (MK-1439-018) und DRIVE AHEAD (MK-1439A-021) und die Phase II-Studie MK-1439-PN007, dass DOR/3TC/TDF eine konstante virologische Suppression (< 50 Kopien/ml) unabhängig von der Viruslast zu Studienbeginn bewirkt (32, 33).

Für die Zulassungserweiterung für die pädiatrische Population wurde die einarmige Phase I/II-Studie IMPAACT 2014 (MK-1439-027) durchgeführt (34). Auch hier zeigte sich eine konstante virologische Suppression in Kombination mit einem positiven Nebenwirkungsprofil.

Als vorteilhaft erwies sich die Behandlung mit DOR/3TC/TDF insbesondere hinsichtlich der Reproduktionstoxizität, der ZNS-assoziierten Nebenwirkungen, des Lipidprofils (Low Density Lipoprotein und non-High Density Lipoprotein) und der im Vergleich niedrigeren Anzahl an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (32, 33).

Resistenzen

Die meisten NNRTI haben eine relativ niedrige Resistenzschwelle. Insbesondere bei NNRTI der ersten Generation reicht oft eine einzelne Mutation im Virus-Genom für eine vollständige Resistenz des Virus gegenüber der Therapie aus. DOR zeigte in vitro sowohl gegen das Wildtyp-Virus als auch gegen HIV-1 mit den klassischen NNRTI-Resistenzen (K103N, Y181C und G190A) eine antiretrovirale Wirkung (32, 33, 35, 36). Im Vergleich zu Rilpivirin (RPV) und Efavirenz (EFV) ließen sich deutlich höhere inhibitorische Quotienten gegenüber den klassischen NNRTI-Resistenzen K103N, Y181C und K103N/Y181C erkennen. Diese in vitro-Daten deuten insgesamt darauf hin, dass DOR im Vergleich zu RPV und EFV eine höhere Resistenzbarriere aufweisen könnte (32, 33, 35–37).

Therapieadhärenz

Derzeit verfügbare NNRTI weisen Eigenschaften auf, aufgrund derer sie sich nicht optimal als bevorzugte Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1 eignen. Da eine erfolgreiche Therapie die lebenslange kontinuierliche Einnahme der ART erfordert, ist eine hohe Therapieadhärenz in dieser Patientenpopulation essenziell. Die positiven Daten zur Reproduktionstoxizität und wenige ZNS-assoziierte unerwünschte Ereignisse haben bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HIV-1 einen besonders 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 (38–43).

DOR/3TC/TDF bietet den Vorteil, dass nur eine Tablette pro Tag eingenommen werden muss, was maßgeblich zu einer höheren Therapieadhärenz des Patienten und somit einem stabileren Behandlungserfolg beiträgt.

Fazit

Insgesamt kann DOR/3TC/TDF einen bestehenden therapeutischen Bedarf mittels guter Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie nur wenigen Arzneimittelwechselwirkungen decken – insbesondere im Vergleich zu den bereits zugelassenen freien oder fixen Wirkstoffkombinationen, die NNRTI enthalten. Die Therapieadhärenz kann dank einer Einmalgabe positiv beeinflusst werden. Mit DOR/3TC/TDF steht für therapieerfahrene HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren mit bekannten Resistenzen und Toxizitäten eine weitere effektive, gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Da HIV-1-Infektionen zu den nach § 7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) meldepflichtigen Krankheiten gehören, muss der Nachweis einer HIV-1-Infektion anonymisiert direkt an das RKI gemeldet werden. Das RKI hat den Auftrag, die gesammelten Daten unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Neben den HIV-Melddaten nutzt das RKI die ebenfalls an das RKI gemeldeten AIDS-Fallberichte und HIV/AIDS-Todesfallberichte, sowie die Todesursachen-Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit Ursache HIV und die bundesweiten Daten zu Verschreibung von antiretroviralen Medikamenten bei gesetzlich versicherten Patienten, um einmal jährlich im Rahmen des Epidemiologischen Bulletin eine Schätzung der Zahl der Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland zu veröffentlichen (17). Diese Veröffentlichungen des RKI bilden die wichtigste Grundlage für die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der HIV-Erkrankungen der über 14-jährigen Personen in Deutschland. Seit 2014 werden Kinder (unter 15 Jahren) nicht mehr separat ausgewiesen. Zur Größe der Zielpopulation, d. h. der Prävalenz und Inzidenz der Patienten ab 12 bis < 18 Jahren liegen daher keine publizierten Angaben vor.

Zur Ermittlung der Inzidenz und Abschätzung der Prävalenz wurde eine Abfrage in der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 durchgeführt. Dabei wurde für die Diagnosejahre 2001 bis 2020 die Anzahl der Neuinfektionen der Altersklassen 00 bis 17 abgefragt (6).

Angaben zur Prävalenz

Mittels der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 wurde für das Jahr 2020 (Berichtsjahr) die Prävalenz der Fälle in der Altersklasse ab 12 bis < 18-Jährigen berechnet (6, 44). Die Prävalenz berechnet sich aus der Inzidenz der Fälle im Berichtsjahr plus der Inzidenzen der Vorjahre, wobei für jedes frühere Jahr vor dem Berichtsjahr die Altersklasse um ein Jahr verjüngt werden muss. So muss für das Diagnosejahr 2019 die Inzidenz der Fälle in den Altersklassen 11 bis 16 Jahre gezählt werden, da eine im Vorjahr 11-jährige / 16-jährige Person im Berichtsjahr das 12. / 17. Lebensjahr erreicht. Diese Berechnung wird für jedes rückliegende Jahr bis zum Diagnosejahr 2003 durchgeführt, da die Inzidenz der Neugeborenen und Säuglinge (AK 00) in 2003 Rückschlüsse auf die Prävalenz in 2020 (Alter der Neugeborenen 17 Jahre) zulässt.

Gestützt auf die Statistik der Neudiagnosen nach Einjahres-Altersklassen und Diagnosejahr wurde die Anzahl prävalenter Jugendlicher und Kinder im Alter ab 12 bis < 18 Jahren für das Jahr 2020 auf **167** berechnet (44).

In dieser Prävalenzberechnung wurde die Sterblichkeit nicht berücksichtigt. Sie gilt also unter der Annahme, dass alle Neuinfizierten seit 2003 bis ins Jahr 2020 überlebt haben. Dadurch kommt es zu einer Überschätzung der Prävalenz. Der Einfluss der Sterblichkeit auf die Größe der Zielpopulation dürfte jedoch gering sein. Das Durchschnittsalter von perinatal infizierten Kindern und Jugendlichen steigt aufgrund der Fortschritte im Bereich der ART und der geringen Zahl neuer Mutter-Kind-Übertragungen kontinuierlich an und die meisten Kinder und Jugendlichen erreichen das Erwachsenenalter (9).

Legt man die Sterbetafeln des Statistischen Bundesamtes für Deutschland zugrunde, so erreichen von 100.000 männlichen / weiblichen Neugeborenen 99.475 / 99.564 das Alter von 17 Jahren; es sterben also 0,525 % der männlichen und 0,436 % der weiblichen Neugeborenen vor dem 18. Lebensjahr. Die Sterberaten der 12 bis 16-Jährigen liegt leicht darunter. Die Sterblichkeit unter HIV-Infizierten ist jedoch deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Das statistische Bundesamt verzeichnete für die Jahre 2003 bis 2020 insgesamt 6 Sterbefälle bei Kindern unter 1 Jahr sowie 8 Sterbefälle bei Kindern zwischen 1 und 15 Jahren mit der Todesursache HIV-Krankheit (45).

Da es nicht möglich ist, die Sterbefälle den Diagnosejahren zuzuordnen, wurde zur Schätzung der Sterberate die Anzahl Sterbefälle in Bezug zur Anzahl Neudiagnosen gesetzt. Unter Berücksichtigung der HIV-Neudiagnosen bei den unter 15-Jährigen von 362 wurde eine Sterberate von 3,87 % berechnet (44). Es wird daher im Folgenden von einer geschätzten Sterberate von 5 % ausgegangen, wodurch sich die Schätzung der Anzahl prävalenter Jugendlicher und Kinder ab 12 bis < 18 Jahre auf **159** verringert (untere Grenze) (44).

Weiter bleibt zu berücksichtigen, dass diese Daten zu den HIV-1-Infektionen, auf die im medizinischen Versorgungsumfeld diagnostizierten und gemeldeten Fälle beschränkt sind. Nicht erkannte HIV-1-Infektionen führen zu einer möglichen systematischen Unterschätzung der Inzidenz und Prävalenz. Eine solche Unterschätzung hat jedoch keine Unterschätzung der Therapiekosten zur Folge, da solche nicht diagnostizierten Fälle auch nicht therapiert werden können (46).

Angaben zur Inzidenz

Daten zur Anzahl der jährlichen Neuinfektionen nach Einjahres-Altersklassen sind über die Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 verfügbar (6). Eine Aufschlüsselung nach Geschlecht ist nicht möglich. Die neuesten in der Datenbank verfügbaren Daten beziehen sich auf das 2020.

Die Zahl der Neuinfektionen in der Altersklasse der ab 12 bis < 18-jährigen ist seit 2001 annähernd konstant (Abbildung 3-4). Für das Jahr 2020 wird von insgesamt 13 Neuinfektionen ausgegangen (6).

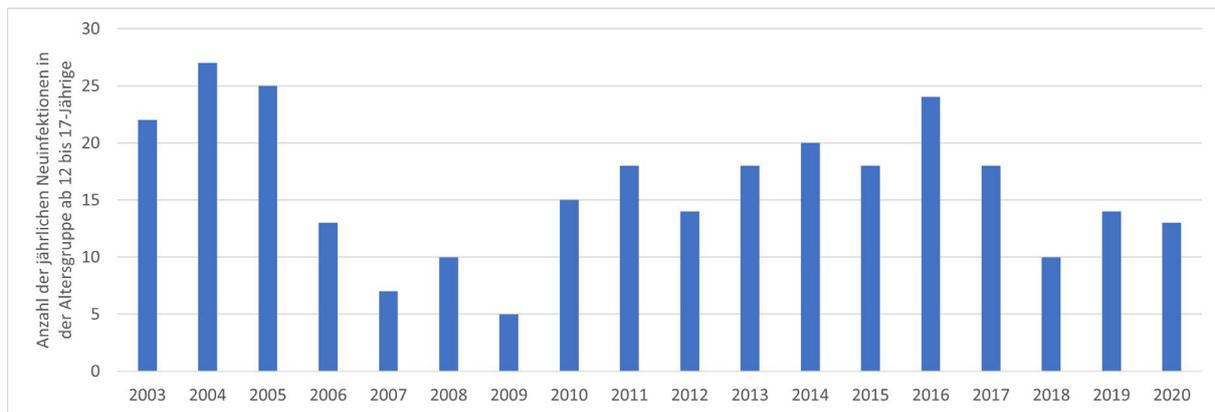


Abbildung 3-4: Entwicklung der Inzidenz in Deutschland

Quelle: Eigene Darstellung nach (6)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Zahl der Neuerkrankungen schwankte in den letzten fünf Jahren zwischen 10 und 24 Fällen. Blickt man weiter zurück bis ins Jahr 2003 (Abbildung 3-4), sind bei der Inzidenz ähnliche Schwankungen ohne klare Tendenz zu erkennen. Es wird deshalb angenommen, dass die jährliche Anzahl der Neudiagnosen in den nächsten fünf Jahren dem Durchschnitt der Jahre 2016 bis 2020 von 15,8 entspricht. Daher wird für die Jahre 2022 bis 2027 von ca. 16 Neuerkrankungen pro Jahr ausgegangen (44).

Gestützt auf die Statistik der Neudiagnosen nach Einjahres-Altersklassen und Diagnosejahr wurde die Anzahl prävalenter Jugendlicher und Kinder im Alter ab 12 bis < 18 Jahren für das Jahr 2020 auf 159 bis 167 berechnet (6, 44). Für die Berechnung der Anzahl der Patienten, die an den Folgen einer HIV-Infektion oder an AIDS versterben, wird eine Sterberate von 5 % angenommen (45).

Somit bleibt die Anzahl der Patienten im Alter ab 12 bis < 18 Jahre mit HIV-1 bis zum Jahr 2027 relativ konstant und bewegt sich zwischen 117 und 167 Patienten (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Entwicklung Inzidenz und Prävalenz für Jugendliche und Kinder im Alter ab 12 bis 17 Jahren mit HIV-1 (2021-2027)

Jahr	Inzidenz	Todesfälle	Prävalenz
2020	16	8	163 (159-167)
2021	16	8	151 (147-155)
2022	16	8	154 (150-158)
2023	16	7	143 (140-147)
2024	16	7	142 (138-146)
2025	16	6	129 (126-132)
2026	16	6	126 (123-130)
2027	16	6	120 (117-123)

AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1
Quelle: (44)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
DOR/3TC/TDF	13-23	11-21
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)		

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

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt auf Basis der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 und weiterer Literatur in mehreren Schritten.

Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz

Zunächst wurde die Anzahl der Prävalenz ermittelt. Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ergab sich eine obere Grenze für die Prävalenz von **167** Patienten mit HIV-1-Infektion. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt wurde, ist die Mehrheit der Patienten weltweit mit HIV-1 infiziert. HIV-2 lässt sich nur bei etwa 1 % der Patienten nachweisen und ist nicht Gegenstand dieser Berechnung. Unter Berücksichtigung der Sterberate von 5 %, liegt die untere Grenze für die Prävalenz bei **159** Patienten. Die Inzidenz konnte der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 entnommen werden und lag in 2020 bei **13** Personen.

Differenzierung der Population der therapieerfahrenen Patienten

Ausgehend von der Anzahl prävalenter und inzidenter Patienten wird im nächsten Schritt die Anzahl therapieerfahrener (d. h. antiretroviral vorbehandelter) Patienten berechnet. Dafür wird angenommen, dass alle im Diagnosejahr 2020 inzidenten Patienten therapienaiv, und folglich die übrigen (prävalente abzüglich der inzidenten) therapieerfahrene Patienten sind (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten pro Patientengruppe

	Untere Grenze	Obere Grenze
Prävalenz	159	167
Inzidenz	13	13
Therapienaive Patienten	13	13
Therapieerfahrene Patienten	146	154

Ermittlung der Anzahl Patienten, welche eine Umstellung der Therapie aufgrund von Toxizitäten benötigen

In einem nächsten Schritt muss ermittelt werden, wie viele der therapieerfahrenen Patienten ihre Therapie aufgrund aufgetretener Toxizitäten umstellen mussten. Für diese Patienten könnte DOR/3TC/TDF eine Therapiealternative darstellen. In Kohortenstudien konnte beobachtet werden, dass bei 37,7 % bis 40,3 % der Patienten die eine ART begonnen hatten, mindestens eine der ursprünglich verschriebenen Substanzen gewechselt werden musste (47, 48). Die mehrheitlichen Gründe für einen Therapiewechsel waren aufgetretene Toxizitäten oder Nebenwirkungen. Diese traten bei 30,9 % bis 40,3 % der Patienten, vor Therapiewechsel auf (47, 48).

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten pro Patientengruppe

	Untere Grenze	Obere Grenze
Therapieerfahrene Patienten	146	154
Therapieerfahrene Patienten mit Therapiewechsel (Annahme: 37,7 % bis 40,3 %)	55	62
Therapieerfahrene Patienten mit Therapiewechsel aufgrund von Toxizitäten (Annahme: 30,9 % bis 40,3 %)	17	25

Anzahl der Menschen mit diagnostizierter HIV-1-Infektion in Deutschland, die keine Resistenzen aufweisen

Zudem kann DOR/3TC/TDF nur an Patienten verabreicht werden, welche keine Resistenzen gegenüber den enthaltenen Wirkstoffen aufweisen. Im Folgenden wird daher die Anzahl der Patienten ohne Resistenzen berechnet. Die Prävalenz von Primärresistenzen liegt in Deutschland relativ stabil bei 9,2 % bis 17,2 % (49–52). Für die Substanzklasse der NNRTI wurden Primärresistenzen zwischen 2,4 % bis 7,8 % berichtet. 3TC und TDF sind Vertreter der Substanzklasse der NRTI, für die Primärresistenzen zwischen 4,3 % bis 6 % berichtet wurden (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prävalenz von Primärresistenzen in Deutschland

Studie (Quelle)	Land	Berichtete Resistenzen
RESINA Studie (49)	Deutschland (Nordrhein-Westfalen)	Primärresistenzen NNRTI: 2,8 % Primärresistenzen NRTI: 5,8 %
HIV-1 Serokonverter-Studie (50)	Deutschland	Primärresistenzen NNRTI: 2,4 % Primärresistenzen NRTI: 6 %
Molekulare Surveillance von HIV-Neudiagnosen (MolSurv_HIV) (51)	Deutschland	Primärresistenzen NNRTI: 2,6 % Primärresistenzen NRTI: 4,3 %
Tragende Gründe zu Nutzenbewertung von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (53)	Deutschland	Primärresistenzen NRTI: 12,9 %
Deutsche HIV-1 Serokonverter Studie (52)	Deutschland	Primärresistenzen NNRTI: 7,8 % Primärresistenzen NRTI: 5,0 %
HIV(-1): humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor		

Obwohl das Auftreten von Resistenzen bei therapieerfahrenen Patienten in den letzten Jahren durch die verfügbaren hochwirksamen Therapien abnahm, ist dennoch eine höhere Anzahl an Resistenzen als in der Population der therapie-naiven Patienten zu beobachten (2). Durch einen zwingend notwendigen Resistenztest kann somit auch für die Population der therapieerfahrenen Patienten ein optimales Therapieregime gewählt werden (9, 23). Für die Herleitung der Zielpopulation wird somit basierend auf den vorliegenden Quellen und bisherigen Nutzenbewertungsverfahren von durchschnittlich 3,9 % respektive von 5,3 % bis 12,9 % der Patienten ausgegangen, die aufgrund von Resistenzen gegen die Substanzklassen der NNRTI respektive NRTI nicht für eine ART mit DOR/3TC/TDF geeignet sind (53).

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten pro Patientengruppe

	Untere Grenze	Obere Grenze
Therapieerfahrene Patienten mit Resistenzen	2	4
Therapieerfahrene Patienten ohne Resistenzen	13	23

GKV-Anteil in der Zielpopulation

Als letzter Schritt erfolgt die Schätzung des Anteils der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die aktuellsten Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit melden für das Jahr 2020 73.274.000 GKV-Versicherte (Stand März 2021) (54). Das Statistische Bundesamt gibt die Bevölkerungszahl zum Jahresende 2020 in Deutschland mit 83.155.000 an (55).

Für die Berechnung des GKV-Anteils in der Zielpopulation wird demzufolge von 88,1 % ausgegangen.

Somit ergeben sich **11 bis 21 therapieerfahrenere** Patienten in der Population der 12 bis < 18-Jährigen in der GKV.

Tabelle 3-9 zeigt zusammenfassend die einzelnen Schritte zur Herleitung der Patientenzahl in der Population der therapieerfahrenen Patienten.

Tabelle 3-9: Herleitung der Patientenzahl in der Population der therapieerfahrenen Patienten

Schritt	Therapieerfahrenere Patienten		Quelle
	Untergrenze	Obergrenze	
Anzahl der Kinder/Jugendlichen mit diagnostizierter HIV-1-Infektion in Deutschland	146	154	Eigene Berechnung (44) basierend auf (6, 45)
Anzahl der Kinder/Jugendliche mit diagnostizierter HIV-1-Infektion und Therapiewechsel (Annahme: von 37,7 bis 40,3 %)	55	62	(47, 48) und eigene Berechnung (44)
Anzahl der Kinder/Jugendliche mit diagnostizierter HIV-1-Infektion und Therapiewechsel wegen Toxizitäten (Annahme: von 20,9 % bis 40,3 %)	17	25	(47, 48) und eigene Berechnung (44)
Anzahl der Kinder/Jugendlichen mit diagnostizierter HIV-1-Infektion in Deutschland, die eine ART erhalten können und Resistenzen gegen NNRTI oder NRTI aufweisen (Annahmen: NNRTI Resistenzen von 3,9 % und NRTI Resistenzen von 5,3 % bis 12,9 %)	2	4	(49–53) und eigene Berechnung (44)
Anzahl der Kinder/Jugendlichen mit diagnostizierter HIV-1-Infektion in Deutschland, die eine ART erhalten können und keine Resistenzen gegen NNRTI oder NRTI aufweisen	13	23	Eigene Berechnung (44)
GKV-Patienten in der Zielpopulation (Annahme: 88,1 %)	11	21	(54, 55)
ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
DOR/3TC/TDF	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 Tenofovirdisoproxil ausschließen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	11-21
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxil (fumarat)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit HIV-1 infiziert sind, von Toxizitäten betroffen waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen und bei denen weder in der Vergangenheit oder gegenwärtig ein Nachweis einer Resistenz gegen die Substanzklassen der NNRTI, 3TC oder Tenofovir vorliegt, liegt für DOR/3TC/TDF ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Durch die Behandlung mit DOR/3TC/TDF kommt es zu einer konstanten virologischen Suppression bei guter Verträglichkeit. Insbesondere die Vermeidung von Nebenwirkungen spielt bei Kindern und Jugendlichen eine prominente Rolle, da dadurch die Therapieadhärenz erhöht werden kann. Zudem ist die Vermeidung von behandlungsbedingten Toxizitäten für diese Patientenpopulation von besonderem Interesse, da von einer lebenslangen Einnahme der ART ausgegangen werden muss. Zusätzlich erleichtert DOR/3TC/TDF die Behandlung von Jugendlichen und die Therapieadhärenz durch die verringerte Pillenlast aufgrund der Fixdosiskombination, die einmal tägliche Dosierung sowie die Einnahme unabhängig von Mahlzeiten.

In der Studie IMPAACT 2014 (MK-1439-207) konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit DOR/3TC/TDF bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren zu einem sehr guten virologischen und immunologischen Ansprechen führt. Gleichzeitig wurde das gute Sicherheitsprofil belegt. Bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 (über Woche 48 hinaus) gab es nur bei zwei Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und lediglich ein einziger Patient brach die Behandlung wegen eines Unerwünschten Ereignisses ab.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Wenn möglich, wurden aktuelle Veröffentlichungen aus Peer-Review Journals, aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien oder deutschen Fachinformationen als Quellen verwendet. Daten zu Prävalenz und Inzidenz der HIV-1-Infektion in Deutschland sind dem epidemiologischen Bulletin (47/2021) des RKI entnommen. Daten zur Anzahl der Neudiagnosen nach Einjahresaltersklasse und Diagnosejahr wurden durch eine Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (<https://survstat.rki.de>) gewonnen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden Daten des RKI, des Bundesgesundheitsministeriums und des statistischen Bundesamts sowie aktuelle Veröffentlichungen verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber HIV-Infektion/AIDS; 2018 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html.
2. Hoffmann C. RJ. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet: World AIDS Day 2021; 2021 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf.
4. Robert Koch-Institut. HIV-Jahresbericht 2019 - 2020. Epidemiologisches Bulletin 2021; 2021(31):1–19. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/31_21.html.
5. Idele P, Gillespie A, Porth T, Suzuki C, Mahy M, Kasedde S et al. Epidemiology of HIV and AIDS among adolescents: current status, inequities, and data gaps. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66(Suppl 2):144-153. doi: 10.1097/QAI.0000000000000176.
6. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0; Abfrage HIV-1 in Altersintervallen; Abfragedatum 26.11.2021; 2021 [Stand: 26.11.2021]. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>.
7. Buchholz B, Hien S. HIV-1 in der Kinderheilkunde - Hauptaufgabe ist heute die Versorgung von Kindern HIV-1-positiver Schwangerer. *Klinikerzt (Der Klinikerzt)* 2005; 34(11):323–31. doi: 10.1055/s-2005-923519.
8. Robert Koch-Institut. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland (Stand: Ende 2013). *Epidemiologisches Bulletin* 2014; 2014(44):429–40 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45_15.pdf?__blob=publicationFile.
9. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
10. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 2010; 376(9734):49–62. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60676-9.
11. Coffin J, Swanstrom R. HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(1):a012526. doi: 10.1101/cshperspect.a012526.
12. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000; 355(9210):1131–7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02061-4Get.
13. Morgan D., Mahe C., Mayanja B., Okongo J. M., Lubega R. und Whitworth, James A. G. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *AIDS* 2002; 16(4):597–603.

14. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev* 2013; 254(1):143–69. doi: 10.1111/imr.12074.
15. Naswa S, Marfatia YS. Adolescent HIV/AIDS: Issues and challenges. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2010; 31(1):1–10. doi: 10.4103/0253-7184.68993.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014 [Recommendations and Reports]. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 2014; 63(RR-03):1–10.
17. Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2020 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2020 mit HIV in Deutschland leben. *Epidemiologisches Bulletin* 2021; 2021(47):1–28. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/47_21.pdf?__blob=publicationFile.
18. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* 2017; 31(3):427–36. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335.
19. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73(1):39–46. doi: 10.1097/QAI.0000000000001014.
20. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11(5):492–500. doi: 10.1097/COH.0000000000000298.
21. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (Version 9): Version 9; 2020 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion/view>.
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescent Living with HIV; 2022 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>.
23. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.0 (English); 2021 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
24. Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, Díaz-Menéndez M, Viciano P, Torrella-Domingo A et al. Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. *Journal of the International AIDS Society* 2014; 17(4 Suppl 3):19819. doi: 10.7448/IAS.17.4.19819.
25. Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Care* 2013; 25(4):400–14. doi: 10.1080/09540121.2012.712667.
26. Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS Care* 2011; 25(4):400–14. doi: 10.1080/09540121.2012.712667.

27. Funke B, Esser S, Stellbrink HJ, Spinner CD, Wursthorn K, Witte V. BESIDE - High prevalence of comorbidities and concomitant medication in HIV-infected patients in Germany carries a high potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy; 2017 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.natap.org/2017/EACS/EACS_92.htm.
28. Vreeman RC, Scanlon ML, McHenry MS, Nyandiko WM. The physical and psychological effects of HIV infection and its treatment on perinatally HIV-infected children. *Journal of the International AIDS Society* 2015; 18(Suppl 6):20258. doi: 10.7448/IAS.18.7.20258.
29. Chary A, Nguyen NN, Maiton K, Holodniy M. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(12):1329–52. doi: 10.1080/17512433.2017.1377610.
30. Smith JM, Flexner C. The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *AIDS* 2017; 31(Suppl 2):S173–S184. doi: 10.1097/QAD.0000000000001401.
31. Sherr L, Cluver L. World Health Day focus on HIV and depression - a comorbidity with specific challenges. *Journal of the International AIDS Society* 2017; 20(1):21956. doi: 10.7448/IAS.20.1.21956.
32. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®): Modul 4A; 2019 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2896/2019-01-14_Modul4A_Doravirin-Lamivudin-Tenofoviridisoproxil.pdf.
33. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo®: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
34. Merck & Co., Inc. CSR IMPAACT 2014: Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescents [Data on file]; 2021.
35. Usach I, Melis V, Peris J-E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *Journal of the International AIDS Society* 2013; 16(1):18567. doi: 10.7448/IAS.16.1.18567.
36. Feng M, Wang D, Grobler JA, Hazuda DJ, Miller MD, Lai M-T. In Vitro Resistance Selection with Doravirine (MK-1439), a Novel Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Distinct Mutation Development Pathways // In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(1):590–8. doi: 10.1128/AAC.04201-14.
37. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ et al. Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(4):2241–7. doi: 10.1128/AAC.02650-15.
38. Khalilieh S, Yee KL, Sanchez RI, Triantafyllou I, Fan L, Maklad N et al. Results of a Doravirine-Atorvastatin Drug-Drug Interaction Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(2):1–8. doi: 10.1128/AAC.01364-16.
39. Khalilieh SG, Yee KL, Fan L, Liu R, Heber W, Dunzo E et al. A Randomized Trial to Assess the Effect of Doravirine on the QTc Interval Using a Single Supratherapeutic

- Dose in Healthy Adult Volunteers. *Clinical Drug Investigation* 2017; 37(10):975–84. doi: 10.1007/s40261-017-0552-x.
40. Yee KL, Khalilieh SG, Sanchez RI, Liu R, Anderson MS, Manthos H et al. The Effect of Single and Multiple Doses of Rifampin on the Pharmacokinetics of Doravirine in Healthy Subjects. *Clinical Drug Investigation* 2017; 37(7):659–67. doi: 10.1007/s40261-017-0513-4.
 41. Colombier M-A, Molina J-M. Doravirine: a review. *Curr Opin HIV AIDS* 2018; 13(4):308–14. doi: 10.1097/COH.0000000000000471.
 42. Sanchez RI, Fillgrove KL, Yee KL, Liang Y, Lu B, Tatavarti A et al. Characterisation of the absorption, distribution, metabolism, excretion and mass balance of doravirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor in humans. *Xenobiotica* 2019; 49(4):422–32. doi: 10.1080/00498254.2018.1451667.
 43. Anderson MS, Gilmartin J, Cilissen C, Lepeleire I de, van Bortel L, Dockendorf MF et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of doravirine, a novel HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, after single and multiple doses in healthy subjects. *Antivir Ther* 2015; 20(4):397–405. doi: 10.3851/IMP2920.
 44. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnung der GKV-Zielpopulation für Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®) [Data on file]; 2022.
 45. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Altersgruppen; 2022 [Stand: 15.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23211-0003&byypass=true&levelindex=0&levelid=1647354425918#abreadcrumb>.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir: Vom 7. August 2014; 2014 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.
 47. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013; 27(5):803–13. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835cb997.
 48. Wittkop L, Günthard HF, Wolf F de, Dunn D, Cozzi-Lepri A, Luca A de et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *The Lancet Infectious Diseases* 2011; 11(5):363–71. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70032-9.
 49. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2):154–9. doi: 10.1159/000332015.
 50. Knyphausen F zu, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5):e95956. doi: 10.1371/journal.pone.0095956.

51. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2017; 22(2):1–14. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30436.
52. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Günsenheimer-Bartmeyer B et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. *PLoS One* 2019; 14(1):1-19. doi: 10.1371/journal.pone.0209605.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid: Vom 5. Januar 2017; 2017 [Stand: 15.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf.
54. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; 2021 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
55. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 erstmals seit 2011 nicht gewachsen: Pressemitteilung Nr. 287 vom 21. Juni 2021; 2021 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/06/PD21_287_12411.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Doravirin/ Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Kontinuierlich, täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Kontinuierlich, täglich	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion erfolgt kontinuierlich und lebenslang (1).

Die Angaben zum Behandlungsmodus sind aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Alle aufgeführten Therapieoptionen müssen täglich eingenommen werden (2, 3).

Im Rahmen der ART werden Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen kombiniert, meist zwei Arzneimittel aus der Klasse der NRTI mit einem dritten Partner aus einer weiteren Substanzklasse (1, 4).

Allerdings werden für therapieerfahrene Patienten keine Empfehlungen für Wirkstoffe abgegeben. Daher wurde für die Population der therapieerfahrenen Patienten die zVT „patientenindividuelle Therapie“ benannt. Die im vorliegenden AWG dargestellten Therapieoptionen für therapieerfahrene Patienten beruhen auf den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie, welche zwei NNRTI zusammen mit einer 3. Substanz empfiehlt (1). Bei DOR/3TC/TDF handelt es sich um eine Fixdosiskombination. Durch das AWG ist festgelegt, dass Therapieoptionen ohne TDF kontraindiziert sind. Für die zVT werden deshalb die Kosten der neben DOR/3TC/TDF einzigen weiteren im AWG zugelassenen, TDF-haltigen Fixdosiskombination Elvitegravir(ELV)/Cobicistat/FTC/TDF dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Kontinuierlich 1 Tablette Doravirin/ Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil/Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Kontinuierlich 1 Tablette Elvitegravir/ Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/Tag	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Anzahl der einzunehmenden Tabletten in Tabelle 3-12 wurde basierend auf den Dosierungsangaben in den Fachinformationen berechnet (2, 3).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	365	100 mg/ 300 mg/ 245 mg/	36.500 mg/109.500 mg/ 89.425 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	365	150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 245 mg	54.750 mg/54.750 mg/ 73.000 mg/89.425 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahrestherapieverbrauch wurde auf Basis der Fachinformationen ermittelt (2, 3).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	Delstrigo® (Doravirin 100 mg/Lamivudin 300 mg/Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.433,88 €	2.296,40 € (1,77 € ^a , 135,71 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Stribild® (Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil 245 mg), Filmtabletten 90 Stück 2.714,32 €	2.560,82 € (1,77 € ^a , 151,73 € ^b)
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: (5)		

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

Die Tabelle 3-14 enthält neben dem Apothekenabgabepreis der dargestellten Arzneimittel auch die GKV relevanten Kosten nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V. Stand der Information ist der 15. Februar 2022 (5).

Die aufgeführten Kosten bilden die jeweils preisgünstigste Option ab. Für Arzneimittel mit Festbetrag wurde dieser angegeben.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Doravirin/ Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	Keine	-	-
GKV: gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Formatvorlage werden in Tabelle 3-15 nur GKV-Leistungen aufgeführt, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den aufgeführten zVT unterscheiden.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden in den entsprechenden Fachinformationen sowie in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie identifiziert (1–3). Die Deutsch-Österreichische Leitlinie empfiehlt grundsätzlich eine genotypische Resistenzbestimmung für vorbehandelte Patienten (1). Bei der Behandlung der HIV-1-Infektion erfolgt die Therapie lebenslang. Relevant ist daher die Darstellung der Kosten der Folgejahre. Bei der grundsätzlichen, genotypischen Resistenzbestimmung für vorbehandelte Patienten handelt es sich um eine einmalig vor Therapiebeginn anfallende zusätzliche GKV-Leistung, welche aus vorstehendem Grund, nicht weiter berücksichtigt wird. Diese wird zudem sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT durchgeführt, weshalb auch hinsichtlich dieser GKV-Leistung kein regelhafter Unterschied vorhanden ist.

Es wurden keine weiteren regelhaften Unterschiede hinsichtlich der GKV-Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT identifiziert (2, 3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Basierend auf den Leitlinien und den Fachinformationen wurden zusätzlich anfallende GKV-Leistungen identifiziert. Da diese vor Beginn einer lebenslangen Therapie anfallen und sich zudem nicht zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT unterscheiden, werden diese im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Doravirin/ Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	9.313,18 €	-	-	9.313,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg	10.385,55 €	-	-	10.385,55 €
GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (6)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungskontext

Das vorliegende AWG von DOR/3TC/TDF umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1-Infektion, 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.

Mit DOR/3TC/TDF steht eine neue Therapieoption zur Verfügung, die als Fixdosiskombination mit dem Vorteil der einmal täglichen Einnahme verordnet werden kann.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 11 bis 21 therapieerfahrene Patienten geschätzt, die mit DOR/3TC/TDF behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit DOR/3TC/TDF in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

Kontraindikationen

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

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zählt zu den häufigsten Gründen für einen Behandlungsabbruch einer ART. Da es sich bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion um eine lebenslange Therapie handelt, steigert ein geringes Nebenwirkungsprofil die Adhärenz der Patienten. Für die Zulassungserweiterung für die pädiatrische Population wurde die einarmige Phase I/II-Studie IMPAACT 2014 (MK-1439-027) durchgeführt (7). Es zeigte sich eine konstante virologische Suppression in Kombination mit einem positiven Nebenwirkungsprofil. Lediglich ein einziger Patient brach die Behandlung wegen eines Unerwünschten Ereignisses bis zum Datenschnitt am 07. Juli 2021 (über Woche 48 hinaus) ab.

Patientenpräferenzen

Mit DOR/3TC/TDF steht eine neue Option zur Verfügung, die eine einmal tägliche Einnahme zulässt. Dennoch ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen, wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen und Begleitmedikationen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit DOR/3TC/TDF erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungskontext

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

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, nimmt die Gesamtzahl HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland seit dem Jahr 2018 (frühere Daten liegen nicht vor) ab. Für schon seit einem längeren Zeitraum infizierte und therapieerfahrene Patienten besteht weiterhin ein Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und einfacherem Einnahmeschema.

Eine Vorhersage der Versorgungsanteile von DOR/3TC/TDF für therapieerfahrene Patienten ist aufgrund der zuvor genannten Einflussfaktoren erschwert. Mit DOR/3TC/TDF steht für die Folgetherapie von Patienten mit einer HIV-1-Infektion, die Toxizitäten gegenüber anderen Therapieregime gezeigt haben, eine neue einfache Therapieoption zur Verfügung, allerdings ist eine Abschätzung des erwarteten Marktanteils derzeit mangels belastbarer Daten noch nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Kosten der in Abschnitt 3.3 dargestellten Wirkstoffe entsprechen den an die Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) gemeldeten Preisen für den Eintrag in die Lauer-Taxe (Stand: 01. April 2022) und wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Jahrestherapieverbrauch der einzelnen Wirkstoffe sind aus den jeweiligen deutschen Fachinformationen entnommen.

Des Weiteren wurde die aktuelle Deutsch-Österreichische Leitlinie als Quelle verwendet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
2. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Stand September 2021; 2021 [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo®: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
4. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.0 (English); 2021 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.
5. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe: Stand: 01.04.2022; 2022 [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
6. MSD Sharp & Dohme GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (DELSTRIGO®) und die zweckmäßige Vergleichstherapie [Data on file]; 2022 [Stand: 05.04.2022].
7. Merck & Co., Inc. CSR IMPAACT 2014: Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescents [Data on file]; 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Delstrigo[®] beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette oral einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Dosisanpassungen

Falls Delstrigo[®] gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, sollte die Dosis von DOR auf 100 mg zweimal täglich erhöht werden. Dies wird erreicht, indem man zusätzlich eine 100 mg-Tablette DOR (als Einzelsubstanz) mit etwa 12 Stunden Abstand zur Einnahme von Delstrigo[®] einnimmt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung von DOR mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von DOR sind zu erwarten. Ist eine gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, sollte täglich eine 100 mg-Tablette DOR etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von Delstrigo[®] eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Ausgelassene Dosis

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt nur begrenzte Daten zur Anwendung von DOR, 3TC und TDF bei Patienten ab 65 Jahren. Es gibt keine Hinweise, dass ältere Patienten eine andere Dosis benötigen als jüngere erwachsene Patienten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). In dieser Altersgruppe ist aufgrund von altersbedingten Veränderungen, wie einer Abnahme der Nierenfunktion, besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Für Erwachsene mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min ist keine Dosisanpassung von Delstrigo[®] erforderlich.

Bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min sollte die Behandlung mit Delstrigo[®] nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Delstrigo[®] sollte abgesetzt werden, wenn die geschätzte Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min sinkt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Für Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung muss das Dosisintervall von 3TC und TDF angepasst werden, was mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) oder moderater (Child-Pugh-Stadium B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von DOR/3TC/TDF erforderlich. DOR wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition mit DOR bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ansteigt. Daher ist Vorsicht geboten, wenn DOR/3TC/TDF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delstrigo[®] bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Eine gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, bei denen es sich um starke Induktoren von CYP3A-Enzymen handelt, ist kontraindiziert, da signifikante Verringerungen der DOR-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirksamkeit von Delstrigo[®]

vermindern könnten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Zu diesen starken Induktoren gehören u. a. die folgenden Arzneimittel:

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

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

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

NNRTI Substitutionen und die Anwendung von DOR

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

Schwere akute Exazerbation einer Hepatitis B bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten

Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion getestet werden, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.

Schwere akute Exazerbationen einer Hepatitis B (z. B. Leberdekompensation und Leberversagen) sind bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten beschrieben worden, die 3TC oder TDF – zwei der Wirkstoffe von Delstrigo[®] – abgesetzt haben. Mit HIV-1 und HBV ko-infizierte Patienten sind nach Beendigung der Behandlung mit Delstrigo[®] mindestens über mehrere Monate engmaschig mittels klinischer und labortechnischer Folgeuntersuchungen zu überwachen. Sofern erforderlich, kann die Einleitung einer Hepatitis-B-Therapie angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose, da eine

nach der Behandlung auftretende Hepatitis-Exazerbation zu einer hepatischen Dekompensation und zu Leberversagen führen kann.

Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung

Nierenfunktionsstörungen, u. a. Fälle akuten Nierenversagens und Fanconi-Syndrom (Schädigung der Nierentubuli mit schwerer Hypophosphatämie), sind unter der Anwendung von TDF, eines Wirkstoffes von Delstrigo, berichtet worden.

Die Gabe von Delstrigo® sollte vermieden werden, wenn gleichzeitig oder kurz zuvor nephrotoxische Arzneimittel (z. B. hochdosierte oder mehrere nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Nach Behandlungsbeginn mit hochdosierten oder mehreren NSAR sind bei HIV-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, die zuvor unter TDF stabil erschienen, Fälle von akutem Nierenversagen beschrieben worden. Einige Patienten bedurften einer Hospitalisierung und Nierenersatztherapie. Bei Bedarf sollten bei Patienten mit dem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung Alternativen zu NSAR erwogen werden.

Persistierende oder sich verschlimmernde Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Frakturen und/oder Muskelschmerzen oder -schwäche können Manifestationen einer proximalen renalen Tubulopathie sein und sollten bei Risikopatienten Anlass zur Untersuchung der Nierenfunktion geben.

Es wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance vor Einleitung der Therapie mit Delstrigo® und, wenn klinisch erforderlich, auch während der Therapie, bei allen Patienten zu bestimmen. Bei Patienten mit Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten, die bereits zuvor unter Adefovirdipivoxil renale Ereignisse hatten, wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance, das Serumphosphat, die Harnglukose und Protein im Harn vor Einleitung von Delstrigo® und auch häufiger während der Behandlung mit Delstrigo® zu bestimmen, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten.

3TC und TDF werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Delstrigo® ist abzusetzen, wenn die geschätzte Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min fällt, da die Anpassungen des Dosierungsintervalls, die für 3TC und TDF erforderlich sind, mit dem Kombinationsarzneimittel in Tablettenform nicht möglich sind (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Knochenschwund und Mineralisierungsdefekte

Knochendichte

In klinischen Prüfungen bei HIV-1-infizierten Erwachsenen war TDF mit einer etwas stärkeren Abnahme der Knochendichte (BMD) und Zunahmen der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels assoziiert, was auf einen im Vergleich zu Vergleichsarzneimitteln erhöhten Knochenumsatz hindeutet. Auch die Serumspiegel von Parathormon und 1,25-Vitamin D waren bei Patienten unter TDF höher. In anderen Studien (prospektive und Querschnitts-Studien) wurden die ausgeprägtesten Abnahmen der BMD bei den Patienten

beobachtet, die TDF als Teil eines Behandlungsregimes erhielten, das mit einem Proteasehemmer geboostert war.

Knochenanomalitäten (die selten zu Frakturen beitragen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie einhergehen.

Die Auswirkungen der mit TDF assoziierten Veränderungen der Knochendichte und der biochemischen Marker auf die langfristige Knochengesundheit und das zukünftige Frakturrisiko sind unbekannt. Knochendichtemessungen sollten bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten mit anamnestisch bekannter pathologischer Knochenfraktur oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund erwogen werden. Zwar wurden die Auswirkungen einer Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D nicht untersucht, eine solche Supplementierung könnte jedoch bei allen Patienten nützlich sein. Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Mineralisierungsdefekte

Mit proximalen renalen Tubulopathien assoziierte Fälle einer Osteomalazie, die sich als Knochen- oder Gliederschmerzen manifestierte und zu Frakturen beigetragen haben könnte, sind in Zusammenhang mit der Anwendung von TDF beschrieben worden. Arthralgien und Muskelschmerzen bzw. -schwäche sind bei Fällen von proximalen renalen Tubulopathien ebenfalls berichtet worden. Eine Hypophosphatämie und Osteomalazie infolge einer proximalen renalen Tubulopathie sind bei Patienten mit Risiko für eine Nierenfunktionsstörung in Betracht zu ziehen, die unter der Anwendung von Arzneimitteln, die TDF enthalten, mit persistierenden oder sich verschlimmernden Knochen- oder Muskelsymptomen vorstellig werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen antiviralen Arzneimitteln

DOR/3TC/TDF darf nicht gleichzeitig mit anderen 3TC-haltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die TDF oder TAF enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). DOR/3TC/TDF sollte nicht mit DOR angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist zur Dosisanpassung (z. B. bei Anwendung mit Rifabutin) erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei Patienten unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie ist das Immun-Reaktivierungs-Syndrom beschrieben worden. Während der Einleitungsphase der antiretroviralen Kombinationstherapie können Patienten, deren Immunsystem anspricht, eine Entzündungsreaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen (wie eine Mycobacterium-avium-Infektion, eine Zytomegalie-Infektion, eine Pneumocystis-

jirovecii-Pneumonie [PCP] oder eine Tuberkulose) entwickeln, die eine weitere Evaluierung und Behandlung notwendig machen kann.

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

Lactose

Delstrigo[®] enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Delstrigo[®] stellt ein vollständiges Arzneimittelregime für die Behandlung der HIV-1-Infektion dar; daher sollte Delstrigo[®] nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Informationen zu potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind in der Fachinformation nicht angegeben. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Delstrigo[®] enthält DOR, 3TC und TDF, weshalb sämtliche Wechselwirkungen, die bei den einzelnen Wirkstoffen identifiziert wurden, auch für Delstrigo[®] relevant sind. Diese sind in Tabelle 3-19 dargestellt.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf DOR, 3TC und TDF

Doravirin

DOR wird hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt und es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, die Elimination von DOR beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

DOR/3TC/TDF sollte nicht zusammen mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, angewendet werden, da signifikante Abnahmen der DOR-Plasmakonzentrationen zu erwarten sind, welche die Wirkung von DOR/3TC/TDF herabsetzen können (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung mit dem moderaten CYP3A-Induktor Rifabutin verminderte DOR-Plasmakonzentrationen (siehe Tabelle 3-19). Bei gemeinsamer Anwendung von Delstrigo[®] mit Rifabutin sollte täglich eine 100 mg-Dosis DOR etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von DOR/3TC/TDF gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung von DOR/3TC/TDF mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren wurde nicht untersucht, aber verringerte Konzentrationen von DOR sind zu erwarten. Ist eine

gemeinsame Anwendung mit anderen moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dabrafenib, Lesinurad, Bosentan, Thioridazin, Nafcillin, Modafinil, Telotristat) unumgänglich, so sollte täglich eine 100 mg-Dosis DOR etwa 12 Stunden nach der vorangegangenen Dosis von DOR/3TC/TDF gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die gemeinsame Anwendung von DOR/3TC/TDF und Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A sind, kann zu erhöhten DOR-Plasmakonzentrationen führen. Jedoch ist keine Dosisanpassung bei einer gemeinsamen Anwendung von DOR mit CYP3A-Inhibitoren erforderlich.

Lamivudin

Da 3TC hauptsächlich über die Nieren mittels einer Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), kann die gleichzeitige Anwendung von DOR/3TC/TDF mit Arzneimitteln, welche die Nierenfunktion verringern oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren, die Serumkonzentrationen von 3TC erhöhen.

Tenofoviridisoproxil

Da Tenofovir hauptsächlich über die Nieren mittels einer Kombination aus glomerulärer Filtration und aktiver tubulärer Sekretion eliminiert wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), kann die gleichzeitige Anwendung von DOR/3TC/TDF mit Arzneimitteln, welche die Nierenfunktion verringern oder um die aktive tubuläre Sekretion über OAT1, OAT3 oder MRP4 konkurrieren, die Serumkonzentrationen von Tenofovir erhöhen.

Da TDF ein Wirkstoff von DOR/3TC/TDF ist, sollte die Anwendung dieses Arzneimittels bei gleichzeitiger oder kürzlich erfolgter Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel vermieden werden. Einige Beispiele sind u. a. Aciclovir, Cidofovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Aminoglykoside (z. B. Gentamicin) und hochdosierte oder mehrere NSAR (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Wirkungen von DOR, 3TC und TDF auf andere Arzneimittel

Doravirin

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

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

Lamivudin

3TC ist weder Inhibitor noch Induktor des CYP-Enzymsystems.

Tenofovir

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Experimenten und des bekannten Eliminationswegs von Tenofovir ist das Potenzial für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen Tenofovir und anderen Arzneimitteln gering.

Tabellarische Zusammenfassung der Wechselwirkungen

Tabelle 3-19 zeigt die bekannten und andere potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen der einzelnen Wirkstoffe von Delstrigo, erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit (↑ kennzeichnet eine Zunahme, ↓ eine Abnahme, ↔ keine Veränderung). Zu potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF oder 3TC siehe die Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation.

Tabelle 3-19: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Delstrigo® und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil
Antazida und Protonenpumpenhemmer		
Antazidum (Aluminium- und Magnesiumhydroxid als Suspension zum Einnehmen) (20 ml als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 1,01 (0,92; 1,11) C _{max} 0,86 (0,74; 1,01) C ₂₄ 1,03 (0,94; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Pantoprazol (40 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,83 (0,76; 0,91) C _{max} 0,88 (0,76; 1,01) C ₂₄ 0,84 (0,77; 0,92)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Omeprazol	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
ACE-Inhibitoren		
Lisinopril	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Lisinopril	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Antiandrogene		
Enzalutamid	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antibiotika		
Nafcillin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Antidiabetika		
Metformin (1000 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↔ Metformin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,94 (0,86; 1,03)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Canagliflozin Liraglutid Sitagliptin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Canagliflozin ↔ Liraglutid ↔ Sitagliptin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Antidiarrhoika		
Telotristat	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Arzneimittel gegen Gicht inkl. Urikosurika		
Lesinurad	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil einzunehmen.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifampicin als Einzeldosis (600 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,91 (0,78; 1,06) C _{max} 1,40 (1,21; 1,63) C ₂₄ 0,90 (0,80; 1,01)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifampicin als Mehrfachdosis (600 mg als jeweilige Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,12 (0,10; 0,15) C _{max} 0,43 (0,35; 0,52) C ₂₄ 0,03 (0,02; 0,04) (Induktion von CYP3A)	
Rifapentin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifabutin (300 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↓ Doravirin AUC 0,50 (0,45; 0,55) C _{max} 0,99 (0,85; 1,15) C ₂₄ 0,32 (0,28; 0,35) (Induktion von CYP3A)	Falls Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil einzunehmen.
Antineoplastische Arzneimittel		
Mitotan	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Antipsychotika		
Thioridazin	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↑ Doravirin AUC 3,06 (2,85; 3,29) C _{max} 1,25 (1,05; 1,49) C ₂₄ 2,75 (2,54; 2,98) (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Calciumkanalblocker		
Diltiazem Verapamil	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose)		
Lumacaftor	<p>Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)</p>	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Endothelin-Rezeptorantagonisten		
Bosentan	<p>Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)</p>	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Antivirale Wirkstoffe gegen Hepatitis C		
Elbasvir + Grazoprevir (Elbasvir 50 mg einmal täglich + Grazoprevir 200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich)	<p>↑ Doravirin AUC 1,56 (1,45; 1,68) C_{max} 1,41 (1,25; 1,58) C₂₄ 1,61 (1,45; 1,79) (Hemmung von CYP3A)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,96 (0,91; 1,01) C₂₄ 0,96 (0,89; 1,04)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,07 (0,94; 1,23) C_{max} 1,22 (1,01; 1,47) C₂₄ 0,90 (0,83; 0,96)</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Ledipasvir + Sofosbuvir (Ledipasvir 90 mg als Einzeldosis + Sofosbuvir 400 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	<p>↑ Doravirin AUC 1,15 (1,07; 1,24) C_{max} 1,11 (0,97; 1,27) C₂₄ 1,24 (1,13; 1,36)</p> <p>↔ Ledipasvir AUC 0,92 (0,80; 1,06) C_{max} 0,91 (0,80; 1,02)</p> <p>↔ Sofosbuvir AUC 1,04 (0,91; 1,18) C_{max} 0,89 (0,79; 1,00)</p> <p>↔ GS-331007 AUC 1,03 (0,98; 1,09) C_{max} 1,03 (0,97; 1,09)</p> <p>Erwartet: ↑ Tenofovir</p>	Patienten, die begleitend zu Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil mit Ledipasvir und Sofosbuvir behandelt werden, sollten auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Sofosbuvir/Velpatasvir	<p>Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin ↑ Tenofovir</p>	Patienten, die begleitend zu Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt werden, sollten auf mit Tenofoviridisoproxil assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
Sofosbuvir	<p>Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht.</p> <p>Erwartet: ↔ Doravirin</p>	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Daclatasvir	Wechselwirkungen mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil nicht untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ombitasvir /Paritaprevir /Ritonavir und Dasabuvir +/- Ritonavir	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A durch Ritonavir)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Dasabuvir	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Glecaprevir, Pibrentasvir	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↑ Doravirin (Hemmung von CYP3A)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Antivirale Wirkstoffe gegen HIV		
Tenofoviridisoproxil (300 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,95 (0,80; 1,12) C _{max} 0,80 (0,64; 1,01) C ₂₄ 0,94 (0,78; 1,12)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil (300 mg Lamivudin als Einzeldosis + 245 mg Tenofoviridisoproxil als Einzeldosis, Doravirin 100 mg als Einzeldosis)	↔ Doravirin AUC 0,96 (0,87; 1,06) C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) C ₂₄ 0,94 (0,83; 1,06) ↔ Lamivudin AUC 0,94 (0,88; 1,00) C _{max} 0,92 (0,81; 1,05) ↔ Tenofovir AUC 1,11 (0,97; 1,28) C _{max} 1,17 (0,96; 1,42)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Immunsuppressiva		
Tacrolimus Sirolimus	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Doravirin ↓ Tacrolimus, Sirolimus (Induktion von CYP3A)	Die Blutkonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus sollten überwacht werden, da für diese Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Proteinkinase-Inhibitoren		
Dabrafenib	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Verschiedene		
Sorbitollösung (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudin	Einzeldosis Lamivudin als Lösung zum Einnehmen 300 mg Lamivudin AUC ↓ 14 %; 32 %; 35 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Wenn möglich sollte die dauerhafte gemeinsame Anwendung von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere Polyalkohole mit osmotischer Wirkung enthalten (z. B.: Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) vermieden werden. Wenn eine gemeinsame Anwendung unvermeidbar ist, sollte eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Opioidanalgetika		
Methadon (individualisierte Dosierung von 20–200 mg einmal täglich, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↓ Doravirin AUC 0,74 (0,61; 0,90) C _{max} 0,76 (0,63; 0,91) C ₂₄ 0,80 (0,63; 1,03) ↔ R-Methadon AUC 0,95 (0,90; 1,01) C _{max} 0,98 (0,93; 1,03) C ₂₄ 0,95 (0,88; 1,03) ↔ S-Methadon AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,97 (0,91; 1,04) C ₂₄ 0,97 (0,86; 1,10)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Buprenorphin Naloxon	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Buprenorphin ↔ Naloxon	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol 0,03 mg / Levonorgestrel 0,15 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich	↔ Ethinylestradiol AUC 0,98 (0,94; 1,03) C _{max} 0,83 (0,80; 0,87) ↑ Levonorgestrel AUC 1,21 (1,14; 1,28) C _{max} 0,96 (0,88; 1,05)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Norgestimat/Ethinylestradiol	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Psychostimulanzien		
Modafinil	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↓ Doravirin (Induktion von CYP3A)	Eine gemeinsame Anwendung ist zu vermeiden. Ist eine gemeinsame Anwendung unumgänglich, so ist eine 100 mg-Dosis Doravirin pro Tag etwa 12 Stunden nach der Dosis von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil einzunehmen.
Sedativa / Hypnotika		
Midazolam (2 mg als Einzeldosis, Doravirin 120 mg einmal täglich)	↓ Midazolam AUC 0,82 (0,70; 0,97) C _{max} 1,02 (0,81; 1,28)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Auswirkungen auf das Verhältnis der geometrischen Mittel der Arzneimittelspiegel (90 %-KI)*	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil
Statine		
Atorvastatin (20 mg als Einzeldosis, Doravirin 100 mg einmal täglich)	↔ Atorvastatin AUC 0,98 (0,90; 1,06) C _{max} 0,67 (0,52; 0,85)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Rosuvastatin Simvastatin	Wechselwirkungen nicht mit Doravirin oder Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil untersucht. Erwartet: ↔ Rosuvastatin ↔ Simvastatin	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
↑ Zunahme; ↓: Abnahme; ↔: keine Veränderung * AUC _{0-∞} bei Einzeldosen, AUC ₀₋₂₄ bei Anwendung einmal täglich. ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AUC: Area under the curve; C _{max} : Maximalkonzentration; C ₂₄ : Konzentration nach 24 Stunden; CYP: Cytochrom-P450; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall		

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von DOR bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge ab dem ersten Trimester), die den Einzelwirkstoff 3TC in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln anwendeten, deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit TDF hin.

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

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

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

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

Tierexperimentelle Studien zu 3TC zeigten einen Anstieg an frühen embryonalen Todesfällen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Beim Menschen wurde gezeigt, dass 3TC die Plazenta passiert. 3TC kann die zelluläre DNA-Replikation hemmen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Delstrigo[®] während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

3TC ist in gestillten Neugeborenen/Säuglingen von behandelten Frauen nachgewiesen worden. Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von 3TC im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt wurden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serumkonzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei gestillten Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von 3TC vor, wenn es Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten verabreicht wird.

Tenofovir geht in die Muttermilch über. Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Säuglinge hat.

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

Fertilität

Es sind keine Daten zu den Auswirkungen von Delstrigo[®] auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass DOR, 3TC oder TDF bei Expositionen, die höher sind als die beim Menschen unter der empfohlenen klinischen Dosis erzielte Exposition, schädliche Wirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Delstrigo[®] kann einen geringen Einfluss auf die auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit Delstrigo[®] Ermüdung, Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurden

(siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Dies ist bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Doravirin

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

Lamivudin

Da eine vernachlässigbare Menge 3TC mittels (vierstündiger) Hämodialyse, kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse und automatisierter Peritonealdialyse entfernt werden konnte, ist nicht bekannt, ob eine kontinuierliche Hämodialyse im Falle einer 3TC-Überdosierung einen klinischen Nutzen bieten würde.

Tenofovirdisoproxil

TDF kann effizient mittels Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ca. 54 % entfernt werden. Nach einer Einzeldosis von 245 mg TDF wurden im Rahmen einer vierstündigen Hämodialysesitzung ca. 10 % der angewendeten Tenofovir-Dosis entfernt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-20 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System (3).

Tabelle 3-20: Übersicht der Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo[®]: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) - Product Information Delstrigo[®]; 2022 [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1333.htm>.
3. Merck Sharp & Dohme B.V. Risk Management Plan Delstrigo[®] [Data on file]; 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand März 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die verwendete Version des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) ist von 2022/2. Quartal (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo[®]: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2022 [Stand: 05.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf.