



IQWiG-Berichte – Nr. 1391

**Doravirin/Lamivudin/  
Tenofoviridisoproxilfumarat  
(HIV-Infektion bei  
Jugendlichen) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-49  
Version: 1.0  
Stand: 28.07.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxilfumarat (HIV-Infektion bei Jugendlichen) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

29.04.2022

## **Interne Auftragsnummer**

A22-49

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marc Schulte
- Simone Heß
- Lisa Junge
- Jona Lilienthal
- Sarah Mostardt
- Annette Pusch-Klein
- Pamela Wronski

**Schlagwörter**

Doravirin, Lamivudin, Tenofovir, HIV-Infektionen, Adolescent, Nutzenbewertung

**Keywords**

Doravirine, Lamivudine, Tenofovir, HIV Infections, Adolescent, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>10</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	10
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>15</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	15
3.2.2 Verbrauch .....	15
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	15
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	16
3.2.6 Versorgungsanteile .....	16
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>17</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>17</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>18</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>19</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>22</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>24</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF .....	3
Tabelle 3: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF .....	6
Tabelle 5: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 7: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	17
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	18
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	19

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ART	antiretrovirale Therapie
COBI	Cobicistat
DOR	Doravirin
EVG	Elvitegravir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxilfumarat (DOR/3TC/TDF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.



## 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (DOR/3TC/TDF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup> , die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>c</sup>	patientenindividuelle ART unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. <math>\geq 12</math> Jahre mit einem Körpergewicht <math>\geq 35</math> kg  c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen vorausgesetzt.

### **Ergebnisse**

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren zum Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU legt im Dossier unter weitere Untersuchungen Daten der Studie IMPAACT 2014 vor, auf deren Basis die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte. Eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen hat der pU nicht durchgeführt.

Bei der Studie IMPAACT 2014 handelt es sich um eine laufende 1-armige und in 2 Kohorten durchgeführte Studie mit HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse der 43 vorbehandelten Jugendlichen aus Kohorte 2 der Studie IMPAACT 2014 heran und leitet auf Basis der nicht vergleichenden Daten zu DOR/3TC/TDF für vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren<sup>1</sup> einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF ab.

Der pU legt somit in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit dem HIV 1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

---

<sup>1</sup> Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination DOR/3TC/TDF.

Tabelle 3: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup> , die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>c</sup>	patientenindividuelle ART unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. <math>\geq 12</math> Jahre mit einem Körpergewicht <math>\geq 35</math> kg  c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxilfumarat (DOR/3TC/TDF) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von DOR/3TC/TDF

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup> , die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>c</sup>	patientenindividuelle ART unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. <math>\geq 12</math> Jahre mit einem Körpergewicht <math>\geq 35</math> kg  c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat</p>	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Es wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen vorausgesetzt. Im Gegensatz dazu schränkt der pU die Mindeststudiendauer nicht ein.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DOR/3TC/TDF (Stand zum 08.03.2022)
- bibliografische Recherche zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 09.03.2022)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 01.03.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 09.03.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DOR/3TC/TDF (letzte Suche am 13.05.2022), Suchstrategien siehe Anhang A.

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren zum Vergleich von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU legt im Dossier unter weitere Untersuchungen Daten der 1-armigen Studie IMPAACT 2014 [3-6] vor, auf deren Basis die Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte. Eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen hat der pU nicht durchgeführt.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegte Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF geeignet ist. Dies wird im Folgenden erläutert.

### **Studie IMPAACT 2014**

Bei der Studie IMPAACT 2014 handelt es sich um eine laufende 1-armige und in 2 Kohorten durchgeführte Studie mit HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

In Kohorte 1 erhielten von 10 eingeschlossenen virologisch supprimierten Patientinnen und Patienten 9 Jugendliche 100 mg DOR oral als Einmaldosis zusätzlich zu ihrer bestehenden ART (bestehend aus 1 Integraseinhibitor und 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) zur Untersuchung von Pharmakokinetik und Sicherheit bis Tag 14. Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 konnten in Kohorte 2 übergehen.

Die Patientinnen und Patienten in Kohorte 2 werden über 96 Wochen 1-mal täglich oral entsprechend der Fachinformation mit der Fixkombination DOR/3TC/TDF behandelt [7]. In Kohorte 2 wurden neben 43 vorbehandelten Jugendlichen 2 therapienaive Jugendliche eingeschlossen. Therapienaive Patientinnen und Patienten mussten für einen Studieneinschluss basierend auf einem genotypischen Resistenztest eine Empfindlichkeit gegenüber DOR, 3TC und TDF aufweisen. Angaben zu Resistenzen zu Studienbeginn liegen für die vorbehandelten

Jugendlichen in Kohorte 2 nicht vor; gemäß Einschlusskriterien war eine Resistenztestung für die Studienteilnahme nicht zwingend erforderlich. Das Anwendungsgebiet von DOR/3TC/TDF umfasst zudem Jugendliche, bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen [7]. Dies war keine Vorgabe für die Teilnahme an der Studie IMPAACT 2014. Insgesamt erhielten 19 der 43 Jugendlichen (44 %) vor Studieneinschluss ein Regime mit TDF. Für diese Patientinnen und Patienten ist unklar, ob andere Therapieregime ohne TDF aufgrund von Toxizitäten ausgeschlossen waren. Für die übrigen Patientinnen und Patienten wird davon ausgegangen, dass auch Therapieregime ohne TDF infrage kamen, da gemäß Einschlusskriterien die bisherige ART nicht aufgrund von klinischem oder virologischem Therapieversagen geändert worden sein durfte und sich aus den vorliegenden Studienunterlagen keine Hinweise darauf ergeben, dass eine Umstellung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen indiziert war. Primärer Endpunkt der Kohorte 2 sind unerwünschte Ereignisse (UEs) bis Woche 24. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind UEs bis Woche 48 und Woche 96.

### **Vorgehen des pU**

Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers unter weitere Untersuchungen Ergebnisse der Kohorte 2 sowohl getrennt nach Behandlungsstatus (therapienaiv, vorbehandelt) als auch für die gesamte Kohorte 2 deskriptiv dar. Die Ergebnisse umfassen Daten zur Wirksamkeit zu Woche 48 (letzte Patientenvsiste: 20.01.2021) sowie Ergebnisse zur Sicherheit (inklusive Todesfälle) bis zum Datenschnitt am 07.07.2021, d. h. auch über Woche 48 hinaus. Der pU stellt keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und nimmt keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Ergebnisse der vorbehandelten Jugendlichen aus Kohorte 2 der Studie IMPAACT 2014 heran und leitet für vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren<sup>2</sup> einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF ab. Diesen begründet er mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit von DOR/3TC/TDF. Zudem trage die 1-mal tägliche Einnahme der Fixkombination zur Therapieadhärenz bei.

### **Vorgelegte Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet**

Das im vorigen Abschnitt beschriebene Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF auf Basis der Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen aus Kohorte 2 der Studie IMPAACT 2014 abzuleiten, ist nicht sachgerecht, da keine Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF im Anwendungsgebiet vorliegen.

---

<sup>2</sup> Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit dem HIV 1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup> , die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>c</sup>	patientenindividuelle ART unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. <math>\geq 12</math> Jahre mit einem Körpergewicht <math>\geq 35</math> kg  c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der in der vorliegenden Indikation auf Basis der vorbehandelten Jugendlichen aus Kohorte 2 der Studie IMPAACT 2014 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die HIV-1-Infektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation der Fixkombination von DOR/3TC/TDF [7]. Demnach ist DOR/3TC/TDF gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1-infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen nach wie vor ein Bedarf an neuen Therapieoptionen, die verträglicher sind, weniger Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufweisen und einfacher einzunehmen sind, um insbesondere eine bessere Therapieadhärenz der Jugendlichen zu erreichen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über 5 Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren in Deutschland		146–154
2	Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel	37,7–40,3	55–62
3	Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel aufgrund von Toxizität	30,9–40,3	17–25
4	Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen gegen NNRTI oder NRTI	NNRTI: 96,1 <sup>a</sup> und NRTI: 87,1 <sup>a</sup> –94,7 <sup>a</sup>	13–23
5	GKV-Zielpopulation	88,1	11–21

a. Aus Konsistenzgründen der Darstellung eigene Berechnung der Kehrwerte aus den Angaben des pU zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten, die Resistenzen gegen NNRTI (3,9 %) oder gegen NRTI (5,3 % bis 12,9 %) aufweisen

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren in Deutschland

Der pU ermittelt die Anzahl der Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion im Jahr 2020. Dazu tätigt er eine Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [8]. Die Datenbankabfrage erfolgte am 26.11.2021. Der pU beschränkt seine Abfrage auf die Erregergruppe HIV-1 und die Diagnosejahre 2003 bis 2020. Aus der Datenbank ist die Anzahl der Meldedefälle in den jeweiligen Diagnosejahren differenziert nach 1-Jahres-Altersgruppen zu entnehmen. Zur Prävalenzschätzung summiert der pU die zwischen 2003 und 2020 gemeldeten Fälle, die im Jahr 2020 in die Alterskategorie 12 bis < 18 Jahre fallen. Er ermittelt so für die Obergrenze eine Anzahl von 167 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die im Jahr 2020 mit HIV-1 infiziert sind.

In dieser Angabe ist die Sterblichkeit nicht mitberücksichtigt. Der pU ermittelt eine Sterblichkeit für HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche auf Basis der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. Für die Jahre 2003 bis 2020 gibt er insgesamt 6 Sterbefälle bei Kindern unter 1 Jahr sowie 8 Sterbefälle bei Kindern zwischen 1 bis unter 15 Jahren mit der Todesursache HIV-Krankheit an [9]. Da es laut pU nicht möglich ist, die Sterbefälle den Diagnosejahren zuzuordnen, wurde zur Schätzung der Sterberate die Anzahl der Sterbefälle in Bezug zur Anzahl der Neudiagnosen gesetzt. Unter Berücksichtigung der HIV-1-Neudiagnosen bei den unter 15-Jährigen von 362 [8] wurde eine Sterberate von 3,87 % berechnet. Der pU geht allerdings im Weiteren von einer geschätzten Sterberate von 5 % aus, was für die Untergrenze eine Anzahl von 159 Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre ergibt.

Aufgrund des Anwendungsgebietes ermittelt der pU die Anzahl antiretroviral vorbehandelter Patientinnen und Patienten. Dafür nimmt er an, dass alle im Diagnosejahr 2020 gemeldeten Patientinnen und Patienten (13 laut der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [8]) therapienaiv, und folglich die übrigen (in den Jahren 2003 bis 2019 gemeldete Fälle) vorbehandelt sind. Als Ergebnis gibt der pU eine Ober- und Untergrenze von 146 bis 154 Patientinnen und Patienten an.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel**

Im nächsten Schritt ermittelt der pU die Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten, die ihre Therapie umstellen mussten. 2 Kohortenstudien entnimmt der pU, dass bei 37,7 % [10] bis 40,3 % [11] der Patientinnen und Patienten, die eine ART begonnen hatten, mindestens eine der ursprünglich verschriebenen Substanzen gewechselt werden musste. Daraus resultiert eine Spanne von 55 bis 62 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel aufgrund von Toxizität**

Den o. g. 2 Studien entnimmt der pU des Weiteren, dass die mehrheitlichen Gründe für einen Therapiewechsel aufgetretene Toxizitäten oder Nebenwirkungen waren. Diese traten vor Therapiewechsel bei 30,9 % [10] bis 40,3 % [11] der Patientinnen und Patienten auf. Hieraus leitet der pU Patientenzahlen in einer Spanne von 17 bis 25 ab.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen gegen NNRTI oder NRTI**

Zudem kann DOR/3TC/TDF nur Patientinnen und Patienten verabreicht werden, welche keine Resistenzen gegenüber der Substanzklasse der NNRTI und den enthaltenen Wirkstoffen aufweisen. Daher ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen. Hierzu zieht er 4 Kohortenstudien [12-15] heran, deren Studienpopulationen vorwiegend Erwachsene bilden. 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. Aus diesen Angaben ermittelt der pU einen mittleren Anteil an Resistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI von 3,9 % und für die Resistenzen gegen die Substanzklasse der NRTI von 5,3 %. Für die Ermittlung des Anteils der Resistenzen gegen die Substanzklasse der NRTI zieht der pU zusätzlich die Tragenden Gründe zum Beschluss von FTC/Rilpivirin/TDF heran [16]. Diesem entnimmt er einen Anteil von 12,9 % an Resistenzen gegen die Substanzklasse der NRTI. Für die Herleitung der Zielpopulation geht der pU somit basierend auf den vorliegenden Quellen und bisherigen Nutzenbewertungsverfahren von durchschnittlich 3,9 % für die Substanzklassen der NNRTI und von 5,3 % bis 12,9 % für die Substanzklassen der NRTI aus, die aufgrund von Resistenzen nicht für eine ART mit DOR/3TC/TDF geeignet sind. Unter Addition der Resistenzangaben für die beiden Substanzklassen ermittelt der pU eine Spanne von 13 bis 23 Patientinnen und Patienten, die keine Resistenzen gegen die genannten Substanzklassen aufweisen.

**Schritt 5: GKV-Zielpopulation**

Mit einem GKV-Anteil von 88,1 % [17,18] berechnet der pU eine Anzahl von 11 bis 21 vorbehandelten Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basieren auf den an das RKI übermittelten Meldedfällen und sind rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Folgende Unsicherheiten sowie tendenzielle Unter- und Überschätzungen in einzelnen Herleitungsschritten – auf die auch teilweise der pU in Modul 3 A hinweist – sind dabei zu beachten:

***Zu Schritt 1: Vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren in Deutschland***

Ermittelt man die Zielpopulation auf Grundlage aktueller, d. h. basierend auf den ab dem Jahr 2004 gemeldeten Fällen, die im Jahr 2021 in die relevante Alterskategorie 12 bis < 18 Jahre fallen, ergibt sich eine etwas geringere Patientenzahl. Anzumerken ist jedoch, dass die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 einige Meldedfälle mit unbekanntem Alter ausweist, die der pU bei seiner Herleitung nicht berücksichtigt. Hierbei ist unklar, ob und wie sich diese auf die relevante Altersgruppe (12 bis < 18 Jahre) verteilen. Der pU schließt alle Meldedfälle des Jahres 2020 aus, da er annimmt, dass es sich hierbei um therapienaive Patientinnen und Patienten handelt. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass bei einem Teil der Betroffenen ein Therapiewechsel stattgefunden hat. Wittkop et al. berichten für 25,4 % der beobachteten Patientinnen und Patienten einen Therapiewechsel innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der 1. ART [10].

Der pU geht von einer Sterblichkeit innerhalb der Zielpopulation von 5 % aus. Dabei ist unklar, wie er diese Sterberate aus der berechneten Zahl von 3,87 % ableitet.

***Zu den Schritten 2 und 3: Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel & Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel aufgrund von Toxizität***

Es ist unklar, inwiefern sich die Anteile zum Therapiewechsel und der Toxizität auf die vorliegende Zielpopulation übertragen lassen. Beide Anteile beziehen sich vorwiegend auf eine Erwachsenenpopulation, wohingegen die Zielpopulation ausschließlich Jugendliche umfasst. Des Weiteren basieren die Anteile aus Schritt 2 und 3 auf einer therapienaiven Patientenpopulation, während die Zielpopulation vorbehandelte Patientinnen und Patienten umfasst. Es ist davon auszugehen, dass die entsprechenden Anteile bei Vorbehandelten tendenziell höher sind, wodurch die Patientenzahl tendenziell unterschätzt ist.

***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen gegen NNRTI oder NRTI***

Gemäß Anwendungsgebiet von DOR/3TC/TDF sind Patientinnen und Patienten u. a. ohne Resistenzen gegen die Wirkstoffe 3TC und TDF umfasst [7]. Der pU zieht stattdessen Angaben

zu Resistenzen gegen die Substanzklasse der NRTI heran, der die beiden Wirkstoffe zwar angehören, die jedoch auch weitere Wirkstoffe umfasst.

Der pU verwendet zur Ermittlung des Anteils von Resistenzen gegenüber NNRTI und NRTI ausschließlich Primärresistenzen. Diese wurden ausschließlich bei therapienaiven Patientinnen und Patienten ermittelt anstatt bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit einem Therapiewechsel aufgrund von Toxizität. Es gibt Hinweise dafür, dass sich deutlich höhere Anteilswerte für erworbene Resistenzen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gegen NNRTI und NRTI ergeben [19]. Zudem ist unsicher, ob die hier überwiegend an Erwachsenen ermittelten Resistenzangaben auf die hier zugrundeliegende Alterspopulation (12 bis < 18 Jahre) übertragbar sind. Dies führt tendenziell zu einer Überschätzung der Patientenzahlen.

Bei der Berechnung addiert der pU die Anteilswerte der Primärresistenzen gegen NNRTI und NRTI. Dies kommt einer impliziten Annahme der Abhängigkeit gleich. Der pU gibt keine Begründung für dieses Vorgehen an.

#### ***Weitere Aspekte, die die Größe der Zielpopulation beeinflussen können***

Der pU geht nicht auf die Einschränkung der Zielpopulation auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg ein.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aufgrund der gegenläufigen Effekte mit Unsicherheit behaftet.

#### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht vor dem Hintergrund der bisherigen Entwicklung von einer gleichbleibenden Inzidenz von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit HIV-1-Infektion in den kommenden 5 Jahren aus. Die Angaben des pU zur Entwicklung der Prävalenz zeigen – ausgehend von einer gleichbleibenden Inzidenz – einen Rückgang der Anzahl der Betroffenen in den kommenden 5 Jahren.

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Zahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine patientenindividuelle ART unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Laut G-BA ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

Der pU operationalisiert die ART, indem er nur ein Therapieregime als Fixdosiskombination Elvitegravir(EVG)/Cobicistat(COBI)/Emtricitabin(FTC)/TDF bestehend aus 2 NRTI und 2 weiteren Kombinationspartnern darstellt. Bezugnehmend auf vorangegangene Dossierbewertungen ist diese Wirkstoffkombination inhaltlich als Operationalisierung der patientenindividuellen ART plausibel. Da jedoch kostengünstigere und kostenintensivere Therapieregime zur Verfügung stehen, wäre die Angabe einer Spanne angemessener.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [7,20].

Der pU geht für beide Wirkstoffkombinationen von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [7,20].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von DOR/3TC/TDF und EVG/COBI/FTC/TDF geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022 wieder.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [7,20] im Rahmen einer kontinuierlichen Behandlung keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für DOR/3TC/TDF Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 9313,18 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU die Fixdosiskombination EVG/COBI/FTC/TDF an. Hierfür ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 10 385,55 €, die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Diese Angabe ist plausibel. Es stehen jedoch sowohl kostengünstigere (z. B. Efavirenz + FTC/TDF), als auch kostenintensivere Kombinationen (z. B. Maraviroc + FTC/TDF) zur Verfügung, unabhängig davon, ob diese als Fixdosiskombinationen erhältlich sind.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von DOR/3TC/TDF.

Der pU gibt an, dass eine ART in der Regel ambulant erfolgt.

Gemäß Fachinformation [7] ist laut pU als Kontraindikation für DOR/3TC/TDF eine Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile zu berücksichtigen. Des Weiteren gibt der pU an, dass eine gleichzeitige Verwendung von DOR/3TC/TDF und starken Cytochrom-P450-3A-Induktoren kontraindiziert ist, da dies die Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF verringern könnte.

Außerdem geht der pU davon aus, dass aus klinischen Gründen oder aufgrund von patientenindividuellen Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit DOR/3TC/TDF erhalten wird.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

DOR/3TC/TDF ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von  $\geq 35$  kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: DOR/3TC/TDF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup> , die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>c</sup>	patientenindividuelle ART unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. <math>\geq 12</math> Jahre mit einem Körpergewicht <math>\geq 35</math> kg  c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.</p> <p>3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
DOR/3TC/TDF	vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup> , die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>c</sup>	11–21	Die Angaben des pU sind aufgrund von gegenläufigen Effekten bei der Herleitung als unsicher anzusehen.
<p>a. Angaben des pU  b. <math>\geq 12</math> Jahre mit einem Körpergewicht <math>\geq 35</math> kg  c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.</p> <p>3TC: Lamivudin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HI: humanes Immundefizienz; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
DOR/3TC/TDF	vorbehandelte Jugendliche <sup>b</sup> , die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>c</sup>	9313,18	0	0	9313,18	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
patientenindividuelle ART		10 385,55	0	0	10 385,55	Der pU gibt EVG/COBI/FTC/TDF als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Es stehen sowohl kostengünstigere (z. B. Efavirenz + FTC/TDF), als auch kostenintensivere Kombinationen (z. B. Maraviroc + FTC/TDF) zur Verfügung.

a. Angaben des pU

b.  $\geq 12$  Jahre mit einem Körpergewicht  $\geq 35$  kg

c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder Tenofovir assoziiert sind. Zudem müssen Toxizitäten aufgetreten sein, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne TDF ausschließen.

3TC: Lamivudin; ART: antiretrovirale Therapie; COBI: Cobicistat; DOR: Doravirin; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

*Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosierung von Delstrigo® beträgt eine 100/300/245 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme einzunehmen und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Delstrigo® innerhalb von 12 Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient Delstrigo® so bald wie möglich einnehmen und dann das normale Dosierungsschema wiederaufnehmen. Wenn später als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, dass eine Dosis von Delstrigo® ausgelassen wurde, sollte der Patient diese Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum planmäßigen Einnahmezeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine 2 Dosen auf einmal einnehmen.*

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

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

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

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

*Eine Dosisanpassung ist bei Vorliegen einer leichten oder moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, sowie Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delstrigo® bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Gewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen. DOR/3TC/TDF wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischen Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht. Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Koinfektion getestet werden, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.*

*Es ist unwahrscheinlich, dass DOR in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich klinisch relevante Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel hat, deren Resorption und/oder Elimination von Transportproteinen abhängt oder die über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden. Delstrigo® darf nicht gleichzeitig mit anderen 3TC-haltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die TDF oder Tenofoviralfenamid enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden. Delstrigo® sollte nicht mit DOR angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist zur Dosisanpassung erforderlich.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095>.
4. NIAID, NICHD, NIMH. 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 [online]. 2018. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-001518-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27).
5. Merck. 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 [unveröffentlicht]. 2021.
6. Merck. CSR IMPAACT 2014 - Data Cut 48 week: 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.
7. MSD Sharp & Dohme. Delstrigo 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0; Abfrage HIV-1 in Altersintervallen; Abfragedatum 26.11.2021 [online]. 2021. URL: <https://survstat.rki.de>.
9. Statistisches Bundesamt. Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Altersgruppen [online]. 2022. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23211-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1647354425918#abreadcrumb>.
10. Wittkop L, Günthard HF, Wolf F 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. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(5): 363-371. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70032-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70032-9).

11. 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): 803-813. <https://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835cb997>.
12. Hauser A, Hofmann A, Hanke K et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill* 2017; 22(2): 1-14. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30436>.
13. Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C 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. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095956>.
14. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D 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. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>.
15. Oette M, Reuter S, Kaiser R et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154-159. <https://dx.doi.org/10.1159/000332015>.
16. 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/Tenofovirafenamid [online]. 2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF\\_D-248\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf).
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands im Jahr 2020 erstmals seit 2011 nicht gewachsen [online]. 2021. URL: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/06/PD21\\_287\\_12411.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/06/PD21_287_12411.html).
18. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Maerz\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf).
19. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One* 2014; 9(8): e104474. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104474>.
20. Gilead Sciences Ireland U. C. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de>.

**Anhang A Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
doravirine OR MK-1439

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
doravirine* OR MK-1439 OR MK1439 OR (MK 1439)

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439