



IQWiG-Berichte – Nr. 1392

**Doravirin
(HIV-Infektion bei
Jugendlichen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-52
Version: 1.0
Stand: 28.07.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-52

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

Internet: 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, HIV-Infektionen, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Doravirine, HIV Infections, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	11
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	11
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	11
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	11
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	14
3.2.1 Behandlungsdauer	16
3.2.2 Verbrauch	16
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6 Versorgungsanteile	17
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	18
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	18

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	19
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	24
Anhang A	Suchstrategien.....	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR	3
Tabelle 3: DOR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR	6
Tabelle 5: DOR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 7: DOR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	antiretrovirale Therapie
DOR	Doravirin
DTG	Dolutegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRC	Maraviroc
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
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 des Wirkstoffs Doravirin (DOR) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2022 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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
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 des Wirkstoffs Doravirin (DOR) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofovirafenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat
2	vorbehandelte Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg
 c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Für Fragestellung 1 benennt der pU abweichend von der Festlegung des G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Dolutegravir in Kombination mit 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) unter Auswahl von Emtricitabin/Tenofovirafenamid oder Abacavir/Lamivudin
- Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)

Für Fragestellung 2 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

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 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 DOR bei HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers unter weitere Untersuchungen Ergebnisse zu beiden Kohorten deskriptiv dar. Für Kohorte 2 legt er dabei Ergebnisse sowohl getrennt nach Behandlungsstatus (therapienaiv, vorbehandelt) als auch für die gesamte Kohorte 2 vor. Basierend auf den nicht vergleichenden Daten der Studie IMPAACT 2014 leitet der pU sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren übergreifend einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von DOR ab.

Der pU hat in seinem Dossier somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren mit einem Gewicht von

≥ 35 kg¹ gegenüber den jeweils für die 2 Fragestellungen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von DOR.

Tabelle 3: DOR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat 	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg
 c. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

¹ Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Doravirin (DOR) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von DOR

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat
2	vorbehandelte Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg
 c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Für Fragestellung 1 benennt der pU abweichend von der Festlegung des G-BA folgende zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Dolutegravir in Kombination mit 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) unter Auswahl von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid oder Abacavir/Lamivudin oder
- Rilpivirin in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)

Für Fragestellung 2 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 durchgeführt.

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 (Stand zum 08.03.2022)
- bibliografische Recherche zu DOR (letzte Suche am 09.03.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu DOR (letzte Suche am 01.03.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu DOR (letzte Suche am 09.03.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DOR (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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen hat der pU nicht durchgeführt.

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 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 DOR bei HIV-1-infizierten Jugendlichen im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 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 als Einzeldosis zusätzlich zu ihrer bestehenden ART (bestehend aus 1 Integraseinhibitor und 2 nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) zur Untersuchung von Pharmakokinetik und Sicherheit bis Tag 14. Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 konnten in Kohorte 2 übergehen.

In Kohorte 2 erhalten die Patientinnen und Patienten über 96 Wochen DOR einmal täglich oral als Fixkombination mit Lamivudin (3TC) und Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) entsprechend der Fachinformation der Fixkombination DOR/3TC/TDF [7]. Die Dosierung von DOR in der Fixkombination entspricht der Fachinformation von DOR [8]. 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, virologisch supprimierten Jugendlichen in Kohorte 2 nicht vor; gemäß Einschlusskriterien war eine Resistenztestung für die Studienteilnahme nicht zwingend erforderlich. 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 weiteren Untersuchungen Ergebnisse zu beiden Kohorten deskriptiv dar. Für Kohorte 2 legt er dabei Ergebnisse sowohl getrennt nach Behandlungsstatus (therapienaiv, vorbehandelt) als auch für die gesamte Kohorte 2 vor. Für Kohorte 1 liegen Ergebnisse zur Sicherheit (inklusive Todesfälle) zu Woche 2 vor, für Kohorte 2 Daten zur Wirksamkeit bis Woche 48 (letzte Patientenvsiste: 20.01.2021) sowie 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.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie IMPAACT 2014 leitet der pU sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1-Infektion² im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren übergreifend einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von DOR ab. Diesen begründet er mit einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit und einer guten

² Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

Verträglichkeit von DOR. Zudem trage die 1-mal tägliche Einnahme von DOR zur Therapieadhärenz bei und DOR biete eine hohe Flexibilität bezüglich der Zusammenstellung individuell zugeschnittener freier Kombinationen mit anderen Wirkstoffen, sodass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Kohorte 2 auf DOR in freier Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angenommen werden könne.

Vorgelegte Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet

Das im vorigen Abschnitt beschriebene Vorgehen des pU, einen Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln auf Basis der Studie IMPAACT 2014 abzuleiten, ist nicht sachgerecht, da keine Daten für einen Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DOR im Anwendungsgebiet vorliegen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen mit HIV-1 Infektion² ab 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 35 kg gegenüber den jeweils für die 2 Fragestellungen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vorgelegt. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: DOR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat 	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg
 c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.
 ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Fragestellungen übergreifend 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 Infektion mit dem HIV-1-Infektion stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von DOR [8]. Demnach ist DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind [8].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- therapienaive Jugendliche (Fragestellung 1) und
- vorbehandelte Jugendliche (Fragestellung 2).

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 3 Schritte, die in Tabelle 6 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)	
			Therapienaiv (Fragestellung 1)	Vorbehandelt (Fragestellung 2)
1	Patientinnen und Patienten mit HIV-1 im Alter von 12 bis < 18 Jahren in Deutschland		13	146–154
2	Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen gegen NNRTI	96,1 ^a	12	140–148
3	GKV-Zielpopulation	88,1	11	123–131

a. aus Konsistenzgründen der Darstellung eigene Berechnung der Kehrwerte aus den Angaben des pU zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die Resistenzen gegen NNRTI (3,9 %) aufweisen
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit HIV-1 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 [9]. 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 [10]. 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 [9] 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 [9]) 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 für vorbehandelte Patientinnen und Patienten an. Für die therapienaiven geht der pU von 13 Jugendlichen aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen gegen NNRTI

Zudem kann DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nur Patientinnen und Patienten verabreicht werden, welche keine Resistenzen gegenüber der Substanzklasse der NNRTI aufweisen. Daher ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen. Hierzu zieht er 4 Kohortenstudien heran [11-14], deren Studienpopulationen vorwiegend Erwachsene bilden. Für die Substanzklasse der NNRTI wurden Primärresistenzen zwischen 2,4 % bis 7,8 % berichtet. Aus den 4 Angaben ermittelt der pU einen mittleren Anteil an Resistenzen von 3,9%. Diesen Anteil wendet der pU auf die in Schritt 1 ermittelten Patientenzahlen an und gibt als Ergebnis für therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI eine Anzahl von 12 an und für vorbehandelte Patientinnen und Patienten eine Spanne der Anzahl von 140 bis 148.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation

Mit einem GKV-Anteil von 88,1 % [15,16] berechnet der pU eine Anzahl von 11 therapienaiven (Fragestellung 1) und eine Spanne der Anzahl von 123 bis 131 vorbehandelten (Fragestellung 2) 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 für Fragestellung 1 und 2 auf den an das RKI übermittelten Meldedefällen und sind rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Folgende Unsicherheiten sowie tendenzielle Unter- und Überschätzungen in einzelnen Herleitungsschritten – auf die auch der pU in Modul 3 A hinweist – sind dabei zu beachten:

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

Fragestellung 1: Der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (eigene Abfrage vom 14.06.2022) sind in den Jahren 2016 bis 2020 Angaben in Höhe von 10 bis 24 neu gemeldeten Fällen pro Jahr in der relevanten Altersgruppe von 12 bis < 18 Jahren zu entnehmen. Diese Schwankungsbreite der potenziellen Anzahl der therapienaiven Patientinnen und Patienten führt zu Unsicherheit.

Fragestellung 2: 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 Meldedefälle 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 Jahren) verteilen. Der pU schließt für diese Fragestellung alle Meldedefälle 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 [17].

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

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten ohne Resistenzen gegen NNRTI

Fragestellung 1 und 2: Es ist unsicher, ob sich die hier überwiegend an Erwachsenen ermittelten Resistenzangaben auf die hier zugrundeliegende Alterspopulation (12 bis < 18 Jahre) übertragen lassen.

Fragestellung 2: Der pU verwendet zur Ermittlung des Anteils von Resistenzen gegenüber NNRTI ausschließlich Primärresistenzen. Diese wurden ausschließlich bei therapie-naiven Patienten ermittelt. Der pU überträgt diese allerdings auch auf die therapiefahren Patientinnen und Patienten. Es gibt Hinweise dafür, dass sich deutlich höhere Anteilswerte für erworbene Resistenzen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gegen NNRTI ergeben [18]. Dies führt tendenziell zu einer Überschätzung der Patientenzahlen.

Weitere Aspekte, die die Größe beider Zielpopulationen beeinflussen können

Der pU geht nicht auf die Einschränkung der Zielpopulationen auf Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg ein.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 mit Unsicherheit behaftet. Die vom pU geschätzte GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 ist insbesondere aufgrund der zu niedrig angesetzten Anteile in Schritt 2 tendenziell überschätzt.

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.

Für therapienaive Patientinnen und Patienten hat der G-BA die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt:

Tenofoviralfenamid (TAF) + Emtricitabin (FTC) oder Abacavir (ABC) + 3TC oder ABC + FTC jeweils in Kombination mit

- Dolutegravir (DTG) oder
- Atazanavir/Ritonavir oder
- Darunavir/Ritonavir oder
- Elvitegravir/Cobicistat.

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten hat der G-BA 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 gibt für therapienaive Patientinnen und Patienten die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten für 2 (DTG plus FTC/TAF und DTG plus ABC/3TC) der vom G-BA benannten Therapieregime an, die entsprechenden Angaben der weiteren oben aufgeführten Therapien fehlen. Außerdem stellt der pU ein weiteres, nicht vom G-BA benanntes, Therapieregime dar (Ralpivirin plus FTC/Tenofoviridisoproxil). Diese zusätzlichen Angaben des pU werden in den nachfolgenden Abschnitten nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Die ART operationalisiert der pU, indem er eine Spanne in Form eines kostengünstigen (Nevirapin [NVP] plus ABC/3TC) und kostenintensiven (Maraviroc [MRC] plus ABC plus FTC) Therapieregimes bestehend aus 2 NRTI und einem 3. Kombinationspartner darstellt. Bezugnehmend auf vorangegangene Dossierbewertungen ist diese inhaltliche Operationalisierung der patientenindividuellen ART plausibel.

Der pU stellt die Kosten von DOR nicht mit allen vom G-BA benannten Kombinationspartnern dar. Es fehlen die Kosten von DOR in Kombination mit ABC und FTC.

Der pU stellt für therapienaive Patientinnen und Patienten sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien die Sockeltherapien ausschließlich als Fixdosiskombinationen dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [8,19-25].

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [8,19-25].

Für FTC/TAF beträgt die Dosis pro Gabe pro Patientin oder Patient laut Fachinformation [22] je nach Kombinationspartner 10 oder 25 mg. Der Fachinformation lässt sich jedoch keine Angabe zur Dosierung von FTC/TAF bei DOR als Kombinationspartner entnehmen. Der pU gibt den Verbrauch von FTC/TAF auf Basis der 25 mg-Dosierung an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von DOR und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für DOR und die zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt der pU an, dass gemäß den Fachinformationen [8,19-25] keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Dies ist weitgehend plausibel.

Für Nevirapin (NVP) ist der Fachinformation [24] zu entnehmen, dass die Leberfunktion regelmäßig zu überprüfen ist.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für DOR in Kombination mit FTC/TAF Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 10 198,18 € und für DOR in Kombination mit ABC/3TC in Höhe von 9913,97 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien bei therapienaiven Patientinnen und Patienten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten gibt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie als kostengünstiges Beispiel NVP in Kombination mit ABC/3TC an. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Als kostenintensives Beispiel gibt der pU MRC in Kombination mit ABC und FTC an. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Für Therapieregime, deren Sockeltherapie entweder aus den beiden Wirkstoffen TAF und FTC oder ABC und 3TC besteht, ergeben sich höhere Jahrestherapiekosten, wenn die genannten Wirkstoffe anstatt als Fixdosiskombination als Einzeldosis kombiniert werden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von DOR.

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

Gemäß Fachinformation [8] ist laut pU als Kontraindikation für DOR eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile zu berücksichtigen. Des Weiteren gibt der pU an, dass eine gleichzeitige Verwendung von DOR und starken Cytochrom-P450-3A-Induktoren kontraindiziert ist, da dies die Wirksamkeit von DOR 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 erhalten wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 35 kg, die mit dem HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: DOR – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Jugendliche ^b , die mit HIV-1 infiziert sind ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofoviralfenamid + Emtricitabin oder ▪ Abacavir + Lamivudin oder ▪ Abacavir + Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dolutegravir oder ▫ Atazanavir/Ritonavir oder ▫ Darunavir/Ritonavir oder ▫ Elvitegravir/Cobicistat 	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Jugendliche ^b , die mit HIV-1 infiziert sind ^c	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
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg c. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind. ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren			

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 ^a	Kommentar
DOR+ Kombinations- therapie	therapienaive Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c (Fragestellung 1)	11	Die Angaben des pU sind für die Fragestellung 1 bei der Herleitung als unsicher anzusehen. Die Angaben für Fragestellung 2 sind dadurch, dass erworbene Resistenzen unberücksichtigt bleiben als tendenziell überschätzt anzusehen.
	vorbehandelte Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c (Fragestellung 2)	123–131	
<p>a. Angabe des pU b. ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg c. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind</p> <p>DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; 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 (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
DOR + FTC/TAF	Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	10 198,18	0	0	10 198,18	Die Angaben sind plausibel.
DOR + ABC/3TC		9913,97	0	0	9913,97	
DOR + ABC + FTC		-	-	-	-	Der pU macht keine Angaben.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
DTG + FTC/TAF	therapienaive Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	12 361,41	0	0	12 361,41	Die Angaben sind plausibel.
DTG + ABC/3TC		12 077,20	0	0	12 077,20	
DTG + ABC + FTC und TAF + FTC oder ABC + 3TC oder ABC + FTC jeweils in Kombination mit ATV/RTV oder DRV/RTV oder EVG/COBI		-	-	-	-	Der pU macht keine Angaben.
patientenindividuelle ART	vorbehandelte Jugendliche ^b , die mit dem HIV-1 infiziert sind ^c	4962,36– 20 059,35	0	0	4962,36– 20 059,35	Der pU gibt beispielhaft NVP + ABC/3TC als kostengünstige und MRC + ABC + FTC als kostenintensive Kombination für vorbehandelte Patientinnen und Patienten an. Seine Angaben sind (in der Größenordnung) plausibel (siehe Abschnitt 3.2.4 in Verbindung mit Abschnitt 3.2.5).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg c. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; COBI: Cobicistat; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HI: humanes Immundefizienz; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; MRC: Maraviroc; NNRTI: nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NVP: Nevirapin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RTV: Ritonavir; TAF: Tenofoviralfenamid</p>						

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 Pifeltro[®] beträgt eine 100 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme einzunehmen und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Pifeltro[®] innerhalb von 12 Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient diese Dosis so bald wie möglich einnehmen und dann das normale Dosierungsschema wiederaufnehmen. Wenn später als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, dass eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient diese Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum planmäßigen Einnahmezeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine 2 Dosen auf einmal einnehmen.

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

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

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

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten, bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung oder bei Vorliegen einer leichten oder moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, sowie Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pifeltro[®] bei Kindern unter 12

Jahren oder einem Gewicht unter 35 kg ist nicht erwiesen. DOR wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischen Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht.

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

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. ClinicalTrialsGov. 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. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095>.
4. 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.
5. E. U-Clinical Trials Register. 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 Adolescen [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001518-27.
6. 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.
7. MSD. Delstrigo [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. MSD. Pifeltro [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0; Abfrage HIV-1 in Altersintervallen; Abfragedatum 26.11.2021 [online]. 2021. URL: <https://survstat.rki.de>.
10. 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>.
11. 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>.

12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. 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.
16. 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.
17. Wittkop L, Gunthard HF, de 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).
18. 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>.
19. Hexal. Abacavir HEXAL 300 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 13.06.2022]. URL: https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html.
20. Ratiopharm. Fachinformation Abacavir/Lamivudin ratiopharm 600 mg/300 mg Filmtabletten [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. ViiV. Healthcare. Fachinformation CELSENTRI 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Descovy Filmtabletten [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Hormosan Pharma. Fachinformation Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten [online]. 2019. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

25. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2022]. 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

Suchstrategie
doravirine OR MK-1439

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
doravirine OR MK-1439 OR MK1439 OR MK 1439