



(20983) DELSTRIGO, MSD Merck Sharp and Dohme AG

Vergütung einer neuen Indikation von DELSTRIGO per 01. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für DELSTRIGO wurde von Swissmedic zusätzlich zur bereits zugelassenen Indikation per 21. November 2024 die folgende Indikation zugelassen:

„Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg,

- 1. Die therapienaiv sind, und bei denen die Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil klinisch nicht geeignet sind, oder*
- 2. zum Ersatz der aktuellen antiretroviralen Therapie bei Patienten:*
 - bei denen zu keinem Zeitpunkt HIV-1-Mutationen gefunden wurden, die bekanntermassen mit Resistenzen gegen Doravirin, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und*
 - bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofoviridisoproxil ausschliessen, und*
 - die kein virologisches Therapieversagen in der Vergangenheit hatten, und*
 - die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml).“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Allgemein

DELSTRIGO ist eine Fixkombination (single tablet regim) aus 3 verschiedenen antiviralen Wirkstoffen (Doravirin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil), die bei einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1) eingesetzt wird.

DELSTRIGO beinhaltet:

- Doravirin (DOR). Ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (**NNRTI**)
- Lamivudin (3TC). Ein nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (**NRTI**)
- Tenofoviridisoproxil (TDF). Ein nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (**NtRTI**).

Die Wirkstoffe Doravirin und Lamivudin gibt es als Monopräparate auf der Spezialitätenliste (PIFELTRO bzw. 3TC). Tenofovir-DF gibt es nur in Fixkombinationen mit anderen Wirkstoffen.

Das Regime von DELSTRIGO entspricht dem Schema 2 NRTIs + NNRTI (wie bei EVIPLERA, ODEFSEY, oder den Generika von ATRIPLA (Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir-Mepha, Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir Viartis)). ATRIPLA ist nicht mehr auf der SL vertreten.

Dreierkombinationen auf der SL vertreten (Stand 12. Mai 2025)

Arzneimittel-name	Wirkstoffe	PP	Indikation Fachinformation	Limitiert?
STRIBILD*	TDF, FTC, EVG/c	Fr. 1'201.35	Ab 18 J. therapienaiv	Nein
GENVOYA*	TAF, FTC, EVG/c	Fr. 1'180.55	Ab 12 J. Therapienaiv und erfahren	Nein
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir Viatris (Generikum ATRIPLA)	TDF, FTC, EFV	Fr. 588.50	Ab 18 J. Keine Einschränkung	Nein
EVIPLERA*	TDF, FTC, RPV	Fr. 865.70	Ab 18 J. Therapienaiv und erfahren	Nein
ODEFSEY*	TAF, FTC, RPV	Fr. 923.85	Ab 18 J. Therapienaiv und erfahren	Nein
BIKTARVY*	TAF, FTC, BIC	Fr. 1'110.05	Ab 18 J. Therapienaiv und erfahren	Nein
DELSTRIGO*	TDF, 3TC, DOR	Fr. 699.95	Ab 12 J. und mind. 35 kg Therapienaiv und erfahren	Nein
SYM TUZA*	TAF, FTC, DRV/c	Fr. 1016.55	Ab 12 J. und mind. 40kg Therapienaiv	Nein
TRIUMEQ*	ABC, 3TC, DTG	Fr. 1099.55	Ab 14 kg Therapienaiv	Ja

*patentgeschützt

NRTI

NNRTI

INI

PI

Wirkmechanismus¹

Doravirin ist ein Pyridinon und nicht-nukleosidischer Inhibitor der reversen Transkriptase von HIV-1 und hemmt die HIV-1-Replikation durch nicht-kompetitive Inhibition der reversen Transkriptase (RT) von HIV-1. Doravirin inhibiert die humanen zellulären DNA-Polymerasen α , β und die mitochondriale DNA-Polymerase γ nicht.

Lamivudin ist ein synthetisches Nukleosidanalogon. Lamivudin wird intrazellulär zu dem aktiven 5'-Triphosphat-Metaboliten Lamivudintriphosphat (3TC-TP) phosphoryliert. Die Hauptwirkungsweise von 3TC-TP besteht in einer RT-Hemmung über DNA-Kettenabbruch nach Einbau des Nukleotidanalogons.

Tenofovir-DF ist ein azyklisches Nukleosidphosphonat-Diester-Analogon von Adenosinmonophosphat. Tenofovir-DF erfordert zuerst eine Diester-Hydrolyse zur Umwandlung in Tenofovir und wird anschliessend über Phosphorylierungen durch zelluläre Enzyme zu Tenofovirdiphosphat umgewandelt. Tenofovirdiphosphat hemmt die Aktivität der HIV-1-RT, indem es mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosin 5'-Triphosphat konkurriert und nach Einbau in die DNA einen Kettenabbruch herbeiführt. Tenofovirdiphosphat ist ein schwacher Inhibitor der DNAPolymerasen α und β sowie der mitochondrialen DNA-Polymerase γ von Säugetieren.

Krankheitsbild^{2,3,4}

Wird eine HIV-Infektion nicht mit Medikamenten behandelt, verläuft sie in vier Phasen:

1.) **Akute HIV-Infektion:** Kurz nach der Infektion mit HIV vermehrt sich das Virus im Körper besonders stark. Zur Vermehrung benötigt das Virus Körperzellen, die den CD4-Rezeptor auf der Oberfläche tragen, da das Oberflächenprotein gp120 des HIV eine Bindung mit den CD4-Rezeptoren eingehen kann. Das sind vor allem die CD4-tragenden T-Lymphozyten (CD4-Lymphozyten, "T-Helferzellen"), die beim Menschen für das Einleiten der Immunantwort verantwortlich sind. Zwei bis vier Wochen

¹ Aus Fachinformation

² www.aidshilfe.de/hiv-symptome-verlauf

³ DocCheck

⁴ www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/aids.html

nach der Ansteckung treten meistens Symptome auf, zum Beispiel: Fieber, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, starker Nachtschweiss, Durchfall, Lymphknotenschwellung, Muskelschmerzen, Hautausschlag. Diese Anzeichen einer akuten HIV-Infektion verschwinden nach ein bis zwei Wochen von alleine wieder und werden oft fälschlicherweise als Grippe oder Darminfektion gedeutet. Während dieser ersten Krankheitsphase befinden sich in Blut, Sperma und Schleimhäuten von Vagina, Enddarm und Penis besonders viele Viren. Die Ansteckungsgefahr für Sexualpartner*innen ist dann besonders gross. Gleichzeitig beginnt das Immunsystem mit der Bildung von Antikörpern. Diese lassen sich in der Regel spätestens nach sechs Wochen mit einem HIV-Labortest nachweisen.

2. HIV-Infektion ohne Symptome

Nach der akuten Phase mit hoher Virenmehrung folgt meistens eine symptomfreie oder symptomarme Phase mit geringer Virenvermehrung. Das Immunsystem kann das HIV teilweise in Schach halten. So entsteht eine Art Gleichgewicht zwischen Virusmehrung und Virusabwehr. Dieses Gleichgewicht hält sich meist mehrere Jahre.

3. HIV-Infektion mit Symptomen

Ohne HIV-Behandlung ist das Immunsystem irgendwann so geschwächt, dass es zu folgenden Beschwerden kommen kann: Nachtschweiss, langanhaltende Lymphknotenschwellung, Gürtelrose, Fieber, Durchfall, Pilzbefall, Nervenschädigung.

4. AIDS

Aids bezeichnet jenes Stadium, in dem das Immunsystem so stark geschwächt ist, dass die Diagnose mindestens einer der Aids-definierenden Infektions- oder Tumorerkrankungen (z.B. Candidose, Pneumonie, Kaposi-Sarkom) vorliegt. Unbehandelt führt eine HIV-Infektion früher oder später zum Tod.

Standard of Care⁵

Generell soll vor Beginn einer antiretroviralen Therapie (ART) eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden, um eine optimal wirksame Therapie für die Jugendlichen zu wählen. Die empfohlene Firstline-Therapie oder Secondline-Therapie bei einer HIV1-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 35 kg besteht aus einer geeigneten Kombination von mindestens drei antiretroviral wirksamen Wirkstoffen aus mindestens zwei verschiedenen Klassen. **Zurzeit wird die Kombination aus 2 NRTI und einem sogenannten «Ankermedikament» aus einer anderen Wirkstoffklasse empfohlen** (2 NRTIs + 1 PI/r oder 2 NRTIs + 1 NNRTI oder 2 NRTIs plus 1 INI). Ziel der ART ist die Hemmung der HIV-Replikation (Senkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze des Assays (i.d.R. <50 Kopien/ml)), der Erhalt bzw. die Rekonstitution der Immunität, die Senkung der Morbidität und Mortalität und eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung bei HIV-infizierten Jugendlichen. Bei sexuell aktiven Jugendlichen verringert die Suppression der HIV-RNA das Risiko einer horizontalen Transmission. Obwohl die Pathogenese der HIV-Infektion sowie die Wirkmechanismen der antiretroviralen Medikamente bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen prinzipiell gleich sind, können aufgrund der erheblichen Unterschiede der Pharmakokinetik und des Nebenwirkungsprofils Studien an Erwachsenen nicht ohne Weiteres auf das Säuglings- und Kindesalter übertragen werden.

Studienlage

Es liegt eine Phase I-II Studie vor, welche Wirksamkeits- und Sicherheitsresultate über 96 Wochen an Jugendlichen (12-18 Jahre) aufzeigt, die die Fixkombination DELSTRIGO (DOR, 3TC, TDF) eingenommen haben.

⁵ AWMF Guideline, ART der HIV- Infektion bei Kindern und Jugendlichen, 2019

Studie 1

Rungmaitree S., et al. (2023). Efficacy, Safety, and Tolerability of Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed-Dose Combination Tablets in **Adolescents Living With HIV: Results Through Week 96 from IMPAACT 2014. J Ped Infectious Diseases Society., 12(12), 602-609.**

Design

Die IMPAACT 2014 ist eine multizentrische, offene, nicht randomisierte Phase I-II Studie, die an Jugendlichen zwischen 12- 18 Jahren durchgeführt wurde, die entweder DOR (Kohorte 1) oder DOR/3TC/TDF (Kohorte 2) bekommen haben.

Es wird nur auf die Resultate von Kohorte 2 (n=45) eingegangen, die die Fixkombination DOR/3TC/TDF = DELSTRIGO erhalten haben.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von DELSTRIGO über 96 Wochen an Jugendlichen zwischen 12- 18 Jahren, die mindestens 45 kg bei Studienbeginn gewogen haben, zu untersuchen. Die Jugendlichen waren entweder therapie-naiv (n=2) oder therapieerfahren (n=43). Die Dauer der Studie umfasste 96 Wochen (knapp 2 Jahre).

Kohorte 1 umfasste Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren, die mindestens 35 kg wogen und eine virologische Suppression unter einer Therapie mit Dolutegravir oder Raltegravir plus zwei NRTIs aufwiesen. Ursprünglich sollten mindestens 4 Teilnehmer der PK-Analyse der Einzeldosis in Kohorte 1 zwischen 35 und 45 kg wiegen. Da es jedoch schwierig war, geeignete Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren mit einem Gewicht unter 45 kg zu identifizieren, wurde Kohorte 2 für Jugendliche mit einem Gewicht von ≥ 45 kg eröffnet, während Kohorte 1 weiterhin für die Rekrutierung für Jugendliche auch <45 kg offen blieb.

Relevante Einschlusskriterien

- Gewicht von mehr als oder gleich 45 kg bei Eintritt für Patienten auf DOR/3TC/TDF
- informierte Zustimmung bei < 18 Jahren.
- Bestätigte HIV-1-Infektion basierend auf dokumentierten Tests von zwei Proben, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden
- *Für ART-naive Patienten:*
 - Zu Beginn keine ART zur Behandlung der HIV-Infektion erhalten, einschliesslich experimenteller Wirkstoffe (vorheriger Erhalt von ART zur Prävention der perinatalen Übertragung war erlaubt)
 - Die Ergebnisse des Screening-Genotypisierungstests wiesen auf Empfindlichkeit gegenüber Doravirin, Tenofovir-disoproxilfumarat und Lamivudin hin
- *Für ART-erfahrene Patienten:*
 - Keine bisherige Vorgeschichte von Änderungen in antiretroviralen Therapien aufgrund klinischer oder virologischer Misserfolge
 - Virologische Unterdrückung definiert durch eines oder mehrere HIV-RNA PCR-Ergebnisse BLQ innerhalb von 15 Monaten vor der Einschreibung
 - Wenn innerhalb von 3 Monaten vor der Einschreibung HIV-RNA PCR-Tests durchgeführt wurden, waren alle Ergebnisse unterhalb der Nachweisgrenze
 - HIV-RNA PCR-Ergebnis weniger als 40 Kopien/mL bei der Untersuchung

Relevante Ausschlusskriterien

- Anzeichen einer dekompensierten Lebererkrankung, die sich durch das Vorhandensein oder eine Vorgeschichte von Aszites, Ösophagus- oder Magenvarizenblutungen, hepatischer Enzephalopathie oder anderen Anzeichen oder Symptomen fortgeschrittener Lebererkrankungen manifestieren.
- Nachweisbares Hepatitis-C-Virus (HCV) mittels RNA-PCR oder aktuelle oder geplante Behandlung mit einem direkten antiviralen Wirkstoff gegen HCV
- Vorhandensein einer aktiven, für AIDS-spezifischen opportunistischen Infektion
- Anamnese von Malignomen, mit Ausnahme von lokalisierten Malignomen wie Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom der Haut
- Klinische Anzeichen von Pankreatitis, wie vom Kliniker festgestellt (bei Eintritt)

- Verwendung von Nafcillin, Dicloxacillin oder einem der verbotenen Medikamente, innerhalb von 30 Tagen vor Studieneintritt
- Diagnostiziert mit aktiver, gegenwärtiger Tuberkulose und/oder wurde gegenwärtig mit einem Rifampicin-enthaltenden Behandlungsplan behandelt

Intervention

45 Jugendliche nahmen jeden Tag 1 Tablette DELSTRIGO ein. Diejenigen Jugendlichen, die ART-erfahren waren, setzten ihre bisherige antiretrovirale Therapie ab, um nur noch DELSTRIGO zu bekommen. Die Baseline-Charakteristiken zu Studienstart sind in Tabelle 1 ersichtlich. ART-Erfahrene erhielten bereits im Mittel 2.8 Jahre im Voraus eine Behandlung. Von den 43 ART- Erfahrenen waren die meisten vor Studienbeginn auf NNRTI-basierten Therapien, während 10 auf PI-basierten und jemand eine INSTI-basierte Therapie erhielten. Studienvisiten waren bei Woche 24, 36, 48, 64, 80 und 96 geplant. Bei jedem Studienbesuch wurden Laboruntersuchungen zur Sicherheit (chemische Analysen, vollständiges Blutbild), Schwangerschaftstests und HIV-1-RNA durchgeführt. Urinanalysen, CD4-Zellzahl und Lipidprofile wurden bei mehreren Besuchen erhoben. Die HIV-1-RNA-Konzentrationen im Plasma wurden mit dem Realtime HIV-1 (Abbott Molecular, Des Plaines, IL) bestimmt. Plasmaproben wurden auf genotypische Resistenz bei ARV-naiven Teilnehmern und bei allen Teilnehmern im Falle eines virologischen Versagens untersucht. Die Adhärenz wurde mit einem self-report Fragebogen ermittelt.

	Treatment-naïve (N = 2)	Virologically Suppressed (N = 43)	Total (N = 45)
Characteristics	n (%)	n (%)	n (%)
Sex			
Male	1 (50.0)	18 (41.9)	19 (42.2)
Female	1 (50.0)	25 (58.1)	26 (57.8)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	0 (0)	1 (2.3)	1 (2.2)
Not Hispanic or Latino	2 (100.0)	42 (97.7)	44 (97.8)
Geography			
Africa	0 (0)	9 (20.9)	9 (20.0)
Asia/Pacific	2 (100.0)	33 (76.7)	35 (77.8)
North America	0 (0)	1 (2.3)	1 (2.2)
Class of Prior ART			
NRTI	0 (0)	43 (100.0)	43 (95.6)
NNRTI	0 (0)	32 (74.4)	32 (71.1)
INSTI	0 (0)	1 (2.3)	1 (2.2)
PI	0 (0)	10 (23.3)	10 (22.2)
Not applicable	2 (100.0)	0 (0)	2 (4.4)
Variables	Median (min, max)	Median (min, max)	Median (min, max)
Duration of prior ART (years)	-	2.8 (0.3, 14.9)	2.8 (0.3, 14.9)
Age (years)	15.5 (14, 17)	15 (12, 17)	15 (12, 17)
Weight at baseline (kg)	59.3 (53.3, 65.2)	51.5 (45.1, 79.8)	51.6 (45.1, 79.8)
CD4 cell count (cells/mm ³)	99 (84, 114)	715 (315, 1397)	713 (84, 1397)
CD4 percent (%)	7.6 (5.7, 9.5)	34.4 (18.9, 50.0)	34.2 (5.7, 50.0)
HIV-1 RNA* (log ₁₀ copies/mL)	5.8 (5.7, 5.9)	1.6 (1.6, 1.6)	1.6 (1.6, 5.9)

Abbreviations: N, number of participants in each group; n (%), number (percent) of participants in each subcategory; ART, antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; PI, protease inhibitor.

*Since the assay's lower limit of quantification is 40 copies/mL, all participants with HIV-1 RNA value of <40 copies/mL are imputed as having 39 copies/mL.

Tabelle 1: Baseline Charakteristiken

Virologisches Versagen wurde definiert als zwei aufeinanderfolgende Plasma-HIV-1-RNA-Testergebnisse ≥ 200 Kopien/ml zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Studienstart bei ART-erfahrenen Teilnehmenden und bei ART-naiven in oder nach Woche 24.

Teilnehmende mit bestätigtem virologischem Versagen konnten das Studienmedikament weiter einnehmen, wenn der Grund für das Versagen eine behebbare Ursache wie Non-Adhärenz war und es keine Resistenzmutationen gegen die Studienwirkstoffe gab, die durch einen genotypischen Resistenztest festgestellt wurden.

Wirksamkeit Resultate

Von 45 Teilnehmenden schlossen 41 die Studie in Woche 96 ab (=91.1%).

Drei Teilnehmer brachen die Studienbehandlung und die Nachsorge vorzeitig ab, zwei aufgrund einer Schwangerschaft und jemand aufgrund non-Adhärenz. Jemand brach die Studienbehandlung in Woche 80 aufgrund einer unerwünschten Wirkung ab, die nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stand.

-Virologische Wirkung

37 von 45 Teilnehmenden (=82.2%) hatten bei Woche 96 eine HIV-1 RNA-Konzentration <40 Kopien/ml. 39 von 45 (= 86.7%) hatten bei Woche 96 eine HIV-1 RNA <200 Kopien/ml. Siehe auch Tabelle 2.

	Treatment-naïve (N = 2)		Virologically Suppressed (N = 43)		Total (N = 45)	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Week 48						
FDA snapshot approach						
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 40 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	40/43	93.0 (80.9, 98.5)	41/45	91.1 (78.8, 97.5)
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 200 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	42/43	97.7 (87.7, 99.9)	43/45	95.6 (84.9, 99.5)
Observed failure approach						
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 40 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	40/40	100.0 (91.2, 100.0)	41/42	97.6 (87.4, 99.9)
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 200 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	42/42	100.0 (91.6, 100.0)	43/44	97.7 (88.0, 99.9)
Week 96						
FDA snapshot approach						
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 40 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	36/43	83.7 (69.3, 93.2)	37/45	82.2 (67.9, 92.0)
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 200 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	38/43	88.4 (74.9, 96.1)	39/45	86.7 (73.2, 94.9)
Observed failure approach						
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 40 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	36/38	94.7 (82.3, 99.4)	37/40	92.5 (79.6, 98.4)
Proportion of participants with HIV-1 RNA < 200 copies/mL	1/2	50.0 (1.3, 98.7)	38/40	95.0 (83.1, 99.4)	39/42	92.9 (80.5, 98.5)

Tabelle 2: Resultate virologische Wirksamkeit bei Woche 48 und 96 mit der Therapie DELSTRIGO

-Einschub: EMA, CHMP

"It is well known that adherence is on average lower in adolescents than in adults, resulting in less favourable outcomes in terms of virological suppression."

-Virologisches Versagen

Bei zwei Teilnehmenden wurde virologisches Versagen beobachtet. Bei jemanden war das virologische Versagen auf mangelnde Therapietreue zurückzuführen, wobei 2 Mutationen von DOR entstanden sind. Bei der anderen Person wurde keine DOR/3TC/TDF -Mutation identifiziert.

-Immunologische Antwort: CD4-T cell count

Unter den 38 Teilnehmern betrug die mittlere (95 % CI) Änderung von Baseline bis Woche 96 +42,5 (-31,1, 116,1) Zellen/mm³ bzw. -0,5 % (-2,5, 1,5). Die Änderung von der Ausgangsbasis bis Woche 96 betrug +455,0 Zellen/mm³ für den therapienaiven Teilnehmer und die mittlere (95 % CI) Änderung betrug +31,4 (-40,7, 103,4) Zellen/mm³ für therapiereifere Teilnehmer. Siehe Tabelle 3.

	Treatment-naïve (N = 2)		Virologically Suppressed (N = 43)		Total (N = 45)	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Week 48						
Change from baseline in log ₁₀ plasma HIV-1 RNA	-2.1 [2]	(-5.8, 26.1)	-	-	-	-
Change from baseline in CD4 cell count (cells/mm ³)	175.0 [2]	(-99.0, 937.4)	75.5 [41]	(6.7, 144.3)	80.1 [43]	(14.2, 146.0)
Change from baseline in CD4 percent	9.1 [2]	(-76, 29.4)	-0.9 [41]	(-2.1, 0.3)	-0.4 [43]	(-1.7, 0.9)
Week 96						
Change from baseline in log ₁₀ plasma HIV-1 RNA	-4.3 [1]	-	-	-	-	-
Change from baseline in CD4 cell count (cells/mm ³)	455.0 [1]	-	31.4 [37]	(-40.7, 103.4)	42.5 [38]	(-31.1, 116.1)
Change from baseline in CD4 percent	19.9 [1]	-	-1.0 [37]	(-2.7, 0.7)	-0.5 [38]	(-2.5, 1.5)

Abbreviations: N, number of participants in each group; n, number of participants in each subcategory.

Due to low specimen volume, some participants' plasma samples were diluted by a factor of 5 before being tested. This dilution increased the assay's limit of quantification (LoQ) from 40 to 200 copies/mL. In the analysis of proportion of patients with HIV-1 RNA < 40 copies/mL, such records were treated as missing values. Samples for two participants at Week 48 and Week 96 were diluted (by a factor of 5 each). For binary endpoints: n/N with % (95% CI) was reported for each group, where 95% CI is the exact 95% confidence interval. For continuous endpoints: mean changes with the 95% confidence intervals were reported. The 95% CIs were calculated based on t-distribution.

Tabelle 3: Resultate immunologische Antwort bei Woche 48 und 96

Sicherheit Resultate

Vier Teilnehmer (8,9%) berichteten über mindestens 1 arzneimittelbedingte Nebenwirkung bis Woche 96: Einmal Schwindel und drei abnormale Laborwerte (Hyperbilirubinämie, verminderte Neutrophilenzahl und Hypoglykämie). Alle arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren vorübergehend.

Adverse Events	Total (N = 45) n (%)	95% CI
≥1 AEs	45 (100)	(92.1, 100)
≥1 drug-related AEs ^a	4 (8.9)	(2.5, 21.2)
Permanent discontinuation due to an AE ^b	1 (2.2)	(0.1, 11.8)
Permanent discontinuation due to a drug-related AE	0	(0, 7.9)
≥1 serious AEs ^c	2 (4.4)	(0.5, 15.1)
≥1 drug-related serious AEs	0	(0, 7.9)
Deaths	0	(0, 7.9)
≥Grade 3 AEs ^d	11 (24.4)	(12.9, 39.5)
≥Grade 3 drug-related AEs	0	(0, 7.9)
Most common AEs (>5% incidence overall) ^e		
Increase serum creatinine	5 (11.1)	
Decrease estimated glomerular filtration rate	4 (8.9)	

Abbreviations: AE, adverse events; CI, confident interval; SD, standard deviation.

^aA treatment-naïve participant had grade 1 dizziness, resolved without discontinuation.

^bA participant had grade 4 increase ALT and active hepatitis C infection.

^cOne had grade 3 gastroenteritis and grade 2 lip injury, another had grade 3 scrotal abscess.

^dGrade ≥ 3 AEs included diarrhea (n = 1), gastroenteritis (n = 1), scrotal abscess (n = 1), increased ALT (n = 2), increased AST (n = 1), increased serum creatinine (n = 5), increased blood pressure (n = 2), decreased eGFR (n = 4), and hypertension (n = 2). Some participants had > 1 events.

^eAll occurred in virologic-suppressed group.

Tabelle 4: Zusammenfassung von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen bis Woche 96

Verträglichkeit Resultate

Alle Jugendlichen blieben während der Studie mit DESLTRIGO in derselben BMI-Kategorie. Die durchschnittliche Gewichtsänderung betrug +1.6 kg/ m².

Das Serumkreatinin stieg bei 5 von 45 Teilnehmern (11,1 %) um mehr als 30 % gegenüber dem Ausgangswert an, begleitet von einer Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um mehr als 30 % gegenüber dem Ausgangswert bei 4 von 45 Teilnehmern (8,9 %). Alle Kreatinin- und eGFR-Werte blieben jedoch während des gesamten Beobachtungszeitraumes im Normalbereich. DOR FDC hatte ein **günstiges Lipidprofil**: Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert für das Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin in Woche 96 betrug -29,2, -16,2 und -9,9 mg/dl.

Zusatzinformation

DOR, ein NNRTI, wurde entwickelt, um die Einschränkungen früherer zugelassener NNRTIs zu verbessern. In den letzten Jahren haben INSTIs die NNRTIs als bevorzugte Erstlinienmittel in internationalen Leitlinien ersetzt. Studien bei Erwachsenen haben durchweg Verbesserungen der Lipidwerte und minimale Gewichtszunahme nach der Einleitung eines DOR-Regimes gezeigt, was auf eine Überlegenheit in diesem Bezug gegenüber INSTI-basierten Regimen hindeutet. Daher könnte DOR als **alternative Behandlungsoption zu einem INSTI-basierten Regime betrachtet werden, insbesondere wenn erhöhte Lipidwerte oder Gewichtszunahme ein Anliegen sind**.

Schwächen der Studie

- Kleine Teilnehmeranzahl
- Nur 2 therapienaive Studienteilnehmer
- Keine Studienteilnehmende unter 45kg

Sicherheit / Verträglichkeit

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Jugendlichen

Das Sicherheitsprofil von DELSTRIGO wurde in früheren Studien mit Erwachsenen bereits ausführlich dokumentiert. In der aktuellen Studie mit jugendlichen Teilnehmern, die 96 Wochen dauerte, wurde ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil beobachtet: keine Todesfälle, keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit dem Medikament und keine Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (AEs) wurden beobachtet. Drei der vier arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren abnorme Laborwerte, die als klinisch nicht signifikant eingestuft wurden.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils bei Erwachsenen

In klinischen Studien mit behandlungsnaiven Patienten, die DELSTRIGO einnahmen, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, welche möglicherweise oder wahrscheinlich mit Doravrin verbunden sind, Übelkeit (6 %) und Kopfschmerzen (5%).

Bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen stimmte das Sicherheitsprofil von DELSTRIGO mit den gepoolten Daten aus den klinischen Phase-3-Studien mit behandlungsnaiven Patienten überein.

Sicherheit, EMA CHMP

“The safety of DOR and DOR/3TC/TDF is mainly bridged from adults, based on similar exposure. In the adolescent cohort, the most frequently reported AEs (≥20% overall) during the first 24 weeks of the study were increased alanine aminotransferase, increased aspartate aminotransferase, increased blood creatinine, decreased carbon dioxide, and decreased glomerular filtration rate. Most of these were Grade 1 or 2 AEs, were not considered serious or drug-related based on investigator assessment, had an outcome of ‘recovered/resolved’ or ‘recovering/resolving’ at the time of database lock, and had no action taken with regard to study intervention. No AE led to discontinuation of study intervention during the first 24 weeks. During the reporting period for the cumulative safety update including week 48 the majority (77.8%) of AEs were Grade 1 or Grade 2 in severity and the results are consistent with the week 24 data. One participant discontinued study intervention due to AEs of increased AST and ALT.”

FDA, Label

“The safety and efficacy of DELSTRIGO for the treatment of HIV-1 infection have been established in pediatric patients weighing at least 35 kg. Use of DELSTRIGO in this group is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults with additional pharmacokinetic, safety, and efficacy data from an open-label trial in virologically suppressed or treatment-naïve pediatric subjects 12 to less than 18 years of age. The safety and efficacy of DELSTRIGO in these pediatric subjects were similar to that in adults, and there was no clinically significant difference in exposure for the components of DELSTRIGO.”

Nierenfunktion⁶

Zu Bedenken könnte der Einfluss der Behandlung mit DESTRIGO auf die **Nierenfunktion** geben. Die häufigsten AEs bei den Studienteilnehmenden waren ein Anstieg des Serumkreatinins und eine Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Vergleich zum Ausgangswert. Diese Veränderungen könnten mit TDF zusammenhängen, einem Bestandteil von DELSTRIGO, der bekanntermaßen Nierenwirkungen hat. Alle Kreatinin- und eGFR-Werte blieben jedoch während der gesamten Studie innerhalb normaler Grenzen.

Aus der Studie von Rungmaitree et. al.⁷

“Many adolescents in our study had perinatally acquired HIV and had been exposed to several medications for many years prior to the study entry, therefore they might be more vulnerable to renal dysfunction. Monitoring of renal function is recommended for those receiving TDF-including regimens to detect accelerated decline and offer other treatment options in a timely manner.”

⁶ Rungmaitree S., et al. (2023). Efficacy, Safety, and Tolerability of Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed-Dose Combination Tablets in Adolescents Living With HIV: Results Through Week 96 from IMPAACT 2014

⁷ Rungmaitree S., et al. (2023). Efficacy, Safety, and Tolerability of Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed-Dose Combination Tablets in Adolescents Living With HIV: Results Through Week 96 from IMPAACT 2014

Knochenmineraldichte in der pädiatrischen Population⁸

Langzeiteffekte von Tenofovir-DF auf die Knochenmineraldichte sind bislang unzureichend geklärt. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschliesslich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen. **Tenofovir-DF kann eine Verminderung der Knochenmineraldichte verursachen.** Die Auswirkungen dieser Änderungen der Knochenmarkdichte in Verbindung mit Tenofovir-DF auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind **nicht geklärt**. Werden bei pädiatrischen Patienten Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

Koinfektion mit Hepatitis B (HBV)⁹

Alle Patienten mit HIV-1 sollten vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie auf HBV getestet werden. DELSTRIGO ist für die Behandlung der chronischen HBV-Infektion nicht zugelassen, und die Sicherheit und Wirksamkeit von DELSTRIGO wurden bei mit HIV-1 und HBV koinfizierten Patienten nicht nachgewiesen. Schwere akute Exazerbationen von Hepatitis B (z.B. Leberdekomensation und Leberversagen) wurden bei Patienten berichtet, die mit HBV und HIV-1 koinfiziert sind und Lamivudin oder Tenofovir DF, zwei der Bestandteile von DELSTRIGO, abgesetzt haben.

HBV/HIV-1-koinfizierte Patienten sollten nach Beendigung der Behandlung mit DELSTRIGO mindestens mehrere Monate lang sowohl klinisch als auch durch Labortests engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls kann die Einleitung einer Hepatitis-B-Therapie gerechtfertigt sein, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder -zirrhose, da eine Exazerbation der Hepatitis nach Behandlungsende zu einer Leberdekomensation und Leberversagen führen kann. Die FDA weist auf dem Label von DELSTRIGO deutlich auf die Gefahr einer möglichen Exazerbation einer Hepatitis B-Infektion hin, wenn DELSTRIGO abgesetzt wird. Siehe Abbildung 2.

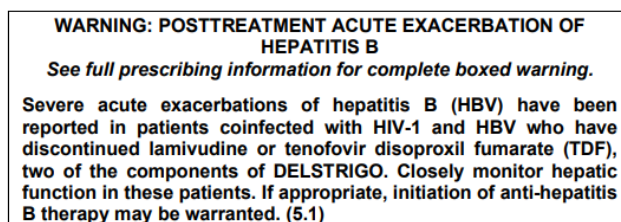


Abbildung 1: Warning box, FDA-label von DELSTRIGO

Medizinische Leitlinien

European AIDS Clinical Society (EACS) Leitlinien, Oktober 2023¹⁰

Einleitung einer antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen

«Wir empfehlen die Einleitung einer ART bei allen Kindern und Jugendlichen, bei denen eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde, unabhängig von Alter, klinischem Stadium, CD4-Zahl und Viruslast.»

Initiale und alternative Kombinations-Schemata für Kinder und Jugendliche, welche HIV-Therapie-naiv sind. (siehe untenstehende Tabelle)

- «**Sofern verfügbar, sollte ein Resistenztest zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.** Alle Erstlinientherapien umfassen derzeit 2 NRTIs zusammen mit einem Medikament aus einer anderen Klasse (Anker-Medikament¹¹).
- **Die Überlegenheit von DTG (INSTI) im Vergleich zu NNRTI oder PI/b wurde durch die ODYSSEY-Studie bewiesen.**
- **Wenn immer möglich sollen Erstlinien-Ankerarzneimittel mit hoher Resistenzbarriere ausgewählt werden wegen Adhärenzschwierigkeiten in dieser Population.**

⁸ Fachinformation DELSTRIGO

⁹ Fachinformation DELSTRIGO

¹⁰ [guidelines-12.0.pdf \(eacsociety.org\)](#)

¹¹ Als Ankermedikament bezeichnet man das dritte antiretrovirale wirksame Arzneimittel.

- Eine duale Therapie als Erstlinientherapie wird ausserhalb des klinischen Settings nicht empfohlen, aber DTG plus 3TC kann nach Rücksprache in Betracht gezogen werden.»

Zusätzliche Berücksichtigungen bei pädiatrischen Patienten

- «Es ist zu beachten, dass diese Leitlinien gelegentlich Empfehlungen für den Einsatz von antiretroviralen Arzneimitteln ausserhalb der europäischen Zulassung enthalten.
- Die lokalen Richtlinien für den Einsatz von antiretroviralen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen sollten befolgt werden.
- **Die Therapietreue ist der Schlüssel zum Erreichen und Aufrechterhalten einer viralen Suppression.** Die Therapietreue sollte vor Beginn der ART und bei allen Besuchen unterstützt und bewertet werden.
- Obwohl in untenstehender Tabelle Altersgrenzen verwendet werden, ist zu beachten, dass bei der Zulassung von antiretroviralen Arzneimitteln bei Kindern das Gewicht und das Alter berücksichtigt werden.»

Age	Backbone		Anchor drug (in alphabetical order)	
	Preferred	Alternative	Preferred	Alternative
0 - 4 weeks	ZDV ^(vi) + 3TC ABC ^(vi) + 3TC	-	LPV/r ^(vi) NVP ^(vi)	RAL ^(vi)
4 weeks - 3 years	ABC ^(vi) + 3TC ^(vi) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	ZDV ^(vi) + 3TC ^(vi) TDF ^(vi) + 3TC	BIC ^(vi) DTG ^(vi)	LPV/r NVP RAL
3 - 6 years	ABC ^(vi) + 3TC ^(vi) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	TDF ^(vi) + XTC ZDV + XTC	BIC ^(vi) DTG ^(vi)	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL
6 - 12 years	ABC ^(vi) + 3TC ^(vi) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	TDF ^(vi) + XTC	BIC ^(vi) DTG ^(vi)	DRV/r EFV EVG/c RAL
> 12 years	ABC ^(vi) + 3TC ^(vi) TAF ^(vi) + XTC ^(vi)	TDF ^(vi) + XTC	BIC ^(vi) DTG ^(vi)	DRV/b EFV ^(vi) RAL ^(vi) RPV ^(vi)

Tabelle 5: First-Line Optionen bei therapienaiven Kindern und Jugendlichen

Gemäss den EACS-Leitlinien aus dem Jahr 2023 werden bei Kindern im Alter ab 12 Jahren, welche **therapie-naiv** sind, als bevorzugte Erstlinientherapie eine Dreifachkombination aus ABC + 3TC + BIC oder TAF + XTC + DTG empfohlen. DELSTRIGO beinhaltet diese Dreifachkombination **nicht**.

Abbildung 2: Empfehlungen, wenn ein NRTI-Backbone Regime scheitert

Optimising NRTI backbone

- If resistance testing is available, use results to guide choice of 2 NRTI
- If NRTI resistance is demonstrated, XTC with either TAF or TDF are the preferred options, used according to license and availability of formulations. If TAF or TDF are not available or contraindicated then ZDV can be considered (if not used first line) but alternatives to ZDV should be regularly assessed in order to remove from the regimen as soon as possible due to risk of ZDV toxicity over time
- If resistance testing not available, switch to (or continue) TDF or TAF (or ZDV as per above) with 3TC or FTC (see rationale below)
- TDF or TAF are preferred in second line in combination with 3TC or FTC (even if failing on TDF or TAF)
- The M184V mutation causes high level resistance to both FTC and 3TC. However ongoing use of either FTC or 3TC is still recommended in the presence of this mutation (especially if it minimises pill burden) as it is associated with an increased viral susceptibility to tenofovir and ZDV

Aus obigen Empfehlungen der EACS-Leitlinie geht hervor, dass die **NRTI-Kombination aus TDF und 3TC** (2 von 3 Wirkstoffen aus DELSTRIGO) als Zweitlinienkombination eingesetzt werden sollte, falls keine Resistenztestung möglich ist. DELSTRIGO wird allerdings in dieser Leitlinie bei der HIV-Therapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren nicht erwähnt.

[...] Effektive Kombinationstherapien bestehend aus **mindestens drei antiretroviral wirksamen Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Klassen** [...].

[...] Voraussetzung für den Therapieerfolg ist dabei die **regelmässige Einnahme** der Medikation [...]. Da eine unregelmässige Einnahme der ART nicht nur den Behandlungserfolg gefährdet, sondern auch die Resistenzentwicklung fördert, sind wiederholt Gespräche mit den Patienten und betreuenden Personen über die regelmässige Medikamenteneinnahme zu führen [...].

[...] Generell soll vor Beginn einer ART eine **genotypische Resistenztestung** durchgeführt werden, um eine optimal wirksame Therapie für das Kind zu wählen. Es soll eine Testung auf HLA-B*5701 durchgeführt werden, wenn die geplante Kombinationstherapie Abacavir enthält, da Träger dieses Allels ein hohes Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir haben [...].

[...] Die Auswahl der Medikamentenkombinationen ist abhängig von der individuellen Situation, vom Lebensalter und dem HIV-Resistenzbefund. Zu berücksichtigen sind mögliche Koinfektionen, sowie das Nebenwirkungsprofil der antiretroviralen Medikamente. Da auch bei der vertikalen HIV-Infektionsübertragung (Mutter-Kind-HIV-Transmission) die Möglichkeit der Transmission resistenter HI-Viren besteht, wird vor einem Therapiebeginn eine genotypische Resistenztestung empfohlen [...].

Alter	Kriterium	Empfehlung
Säuglinge	unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status	sollen unverzüglich eine ART erhalten
>12 Monate - 36 Monate	unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status	sollen eine ART erhalten
37 Monate - 12 Jahre	asymptomatische Kinder ohne Immundefekt	sollten eine ART erhalten
	symptomatische Kinder und/oder bei Vorliegen eines Immundefekts	sollen eine ART erhalten
alle Jugendlichen >12 Jahre	unabhängig von der Klinik und dem immunologischen Status	sollen wie Erwachsene therapiert werden*

*Details siehe AWMF-Leitlinie „Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion“

Tabelle 6: Empfehlungen ART bei HIV-positiven Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie:

Für die Initialtherapie soll eine Kombinationstherapie aus 2 NRTIs + 1 PI/r oder **2 NRTIs + 1 NNRTI** oder 2 NRTIs plus 1 INI gewählt werden. In randomisierten, kontrollierten Studien sind Kombinationstherapien aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTIs überlegen [...].

[...] Als bevorzugtes NRTI-Regime bei Jugendlichen >12 Jahren wird **TAF + FTC** empfohlen (Angleichung zur Behandlung HIV-infizierter Erwachsener). Zu erwägen ist bei Jugendlichen ein „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime [...].

¹² [048-011I_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf\(awmf.org\)](#)

	Alter	<4 Wochen	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre	≥6 - <12 Jahre	≥12 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/ NtRTIs	ZDV + 3TC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC TAF ^d + FTC
	3. Substanz	NVP LPV/r ^a RAL	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL	ATV/r DRV/r DTG	ATV/r DRV/r DTG ^e EVG/COBI
Alternatives Regime	NRTIs	-	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	TDF + FTC
	3. Substanz		-		EFV LPV/r NVP	EFV LPV/r NVP RAL	EFV RAL RPV ^c

^a ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebenstage (reife Neugeborene); ^b wenn HLAB5701-Screening negativ; ^c RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; ^d TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; ^e bei Jugendlichen im gebärfähigen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden.

Abkürzungen: Abacavir: ABC; 3TC: Lamivudin; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DRV/r: Cobicistat; Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovir alafenamid; TDF: Tenofovir disoproxil fumarat; ZDV: Zidovudin.

Tabelle 7: Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen

Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen:

[...] Bei einem Therapieversagen soll die ART nach Überprüfung der Adhärenz und suffizienter Plasmaspiegel der Medikamente umgestellt werden. Vor Umstellung einer laufenden Therapie soll eine genotypische Resistenztestung aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Die Resistenztestung soll unter einer laufenden Therapie erfolgen, da es sonst zu einer Verdrängung der resistenten Viren durch den Wildtyp kommen kann [...]. Bei einer Umstellung der Therapie sollen Patienten, die zuvor 2 NRTIs und einen NNRTI erhalten haben auf 2 neue (nicht resistente) NRTIs und eine neue Substanzklasse (geboosterten PI oder INI) umgestellt werden. Erhielt der Patient 2 NRTIs und einen PI soll unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Resistenztestung auf 2 neue NRTIs plus einen INI, NNRTI oder einen anderen nicht-resistenten geboosterten PI umgestellt werden [...].

Doravirin (DOR) wird in dieser Leitlinie nicht in der HIV-Therapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren erwähnt.

WHO, CONSOLIDATED GUIDELINES ON HIV PREVENTION, TESTING, TREATMENT, SERVICE DELIVERY AND MONITORING, Juli 2021

First-Line Optionen

Populations	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^{a,b}	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^a TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^a
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r TAF ^e + 3TC (or FTC) + DTG	ABC + 3TC + EFV (or NVP) ABC + 3TC + RAL ^f AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT (or ABC) + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

^aSection 4.8 discusses toxicity considerations for pregnant and breastfeeding women.

^bEFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10% or higher. In settings with high HIV drug resistance prevalence and where DTG is unavailable or unsuitable due to toxicity, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r will depend on programmatic characteristics. Alternatively, HIV drug resistance testing should be considered, where feasible, to guide first-line regimen selection (see section 4.9).

^cTAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

^dFor age and weight groups with approved DTG dosing, from four weeks and 3 kg.

^eFor age and weight groups with approved TAF dosing.

^fRAL can be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

^gEFV should not be used for children younger than three years of age.

^hNeonates starting ART with a RAL-based regimen should transition to DTG as soon as possible. This guideline provides new dosing guidance (see the annexes for dosing) for ABC for neonates. However, due to limited availability of ABC syrup, AZT syrup remains an effective option to combine with 3TC for the first four weeks of life.

ⁱLPV/r syrup or granules can be used if starting after two weeks of age.

Tabelle 8: First-Line Empfehlungen der WHO für die Behandlung einer HIV-1 Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder

Second-Line Empfehlungen

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents ^a	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	AZT+ 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT +3TC + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
	AZT + 3TC +EFV (or NVP)	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	TDF ^b + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
Children and infants	ABC + 3TC + DTG ^e	AZT+ 3TC + LPV/r (or ATV/r) ^f	AZT +3TC + DRV/r ^g
	ABC (or AZT) +3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) +3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) +3TC + LPV/r (or ATV/r) ^f
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^e	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r) ^f

^aSequencing if a PI is used in first-line ART: TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r, or DRV/r, depending on programmatic considerations) in first-line ART should be sequenced to AZT + 3TC + DTG in second-line ART.

^bSee Box 4.3.

^cTAF can be used as an alternative NRTI for children and in special situations for adults (see section on TAF in first-line ART).

^dRAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen for adults and adolescents.

^eAs of July 2021, the United States Food and Drug Administration and the European Medicines Agency have approved DTG for infants and children older than four weeks and weighing at least 3 kg.

^fATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of the RTV booster should be considered when choosing this regimen.

^gDRV/r should not be used for children younger than three years and should be combined with appropriate dosing of RTV (see the annexes).

Tabelle 9: Second-Line Empfehlungen der WHO für die Behandlung einer HIV1-Infektion bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder

[...] Among other new ARV drug options, **doravirine emerged as a possible candidate**. There is, however, **very limited information on the efficacy of doravirine, especially for children, pregnant women and those with high plasma viral load. Doravirine also cannot be used together with TB regimens containing rifampicin**. The need for examining potential alternative regimens is indicated, especially those currently early in development [...].

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es gibt keinen direkten Vergleich zwischen DELSTRIGO und anderen Arzneimitteln im pädiatrischen Setting bei einer HIV-1 Infektion.

Es gibt einen direkten Wirksamkeitsvergleich bei Erwachsenen zwischen DELSTRIGO und ATRIPLA (Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir-Mepha, Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir Viatris) aus der DRIVE-AHEAD Studie (Nicht-Unterlegensheitsstudie) aus dem Jahr 2019: In Woche 48 erreichten 84.3% aus der DELSTRIGO-Gruppe und 80.8% aus der ATRIPLA-Gruppe <50 HIV-1 RNA Kopien/mL (difference 3.5%, 95% CI, -2.0, 9.0). DELSTRIGO war bei Erwachsenen in Bezug auf die Wirksamkeit ATRIPLA nicht unterlegen.

Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es gibt einen direkten Sicherheitsvergleich bei Erwachsenen zwischen DELSTRIGO und ATRIPLA (Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir-Mepha, Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir Viatris) aus der DRIVE-

AHEAD Studie aus dem Jahr 2019: In der DELSTRIGO Gruppe traten deutlich weniger Schwindel (8,8 % gegenüber 37,1 %), Schlafstörungen/-probleme (12,1 % gegenüber 25,2 %) und veränderte Sinneswahrnehmungen (4,4 % gegenüber 8,2 %) auf als in der ATRIPLA-Gruppe. Die durchschnittlichen Veränderungen des Nüchtern-LDL-Cholesterins (Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin) und des Non-HDL-Cholesterins (Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin) unterschieden sich signifikant zwischen DELSTRIGO und ATRIPLA (-1,6 vs. +8,7 mg/dl bzw. -3,8 vs. +13,3 mg/dl).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von DELSTRIGO an Erwachsenen (≥ 18 Jahren) wurde bereits bei der Aufnahme von DELSTRIGO in die SL ausführlich diskutiert und als erfüllt erachtet. Die Wirksamkeit von DELSTRIGO bei Erwachsenen wird auf Jugendliche extrapoliert. Aus dem EMA CHMP extension of indication variation assessment report aus dem Jahr 2022 geht hervor, dass der Extrapolationsansatz betreffend die Wirksamkeit geeignet für antivirale Mittel ist.

Die Wirksamkeit von DELSTRIGO an Jugendlichen wurde an 45 Studienteilnehmenden zwischen 12-18 Jahren während 96 Wochen untersucht. Von den 45 Jugendlichen waren 2 therapienaiv, die übrigen 43 Jugendlichen waren therapieerfahren. Die therapieerfahrenen Studienteilnehmer setzten ihre bisherige Therapie ab, während sie DELSTRIGO verabreicht bekamen. Die Studie (Phase I-II) war nicht verblindet, nicht placebokontrolliert und nicht vergleichstherapiekontrolliert. Somit konnte auch keine Superiority oder Non-Inferiority nachgewiesen werden. 37 von 45 Teilnehmenden (=82.2%) hatten in Woche 96 eine HIV-1 RNA <40 Kopien/ml. 39 von 45 (= 86.7%) hatten in Woche 96 eine HIV-1 RNA <200 Kopien/ml, was für eine Wirksamkeit von DELSTRIGO bei Jugendlichen zwischen 12-18 Jahren spricht.

Die Aussagekraft zur Wirksamkeit bei therapienaiven Jugendlichen ist aufgrund der kleinen Anzahl Patienten (n=2) (insbesondere bei Therapienaiven) begrenzt.

Zudem ist DELSTRIGO bereits ab einem Körpergewicht von 35 kg zugelassen, obwohl die Studie nur Studienteilnehmende mit ≥ 45 kg eingeschlossen hat.

Die Sicherheit von DELSTRIGO wurde weitgehend aus Daten von Erwachsenen extrapoliert. Gemäss EMA CHMP extension of indication variation assessment report ist eine Extrapolation von Erwachsenen üblich, wenn Sicherheitsbedenken nicht spezifisch auf Jugendliche und Kinder bezogen sind.

Siehe folgende Tabelle.

Favourable effects					
Delstrigo (Tenofovir disoproxil, lamivudine, doravirine)					
Analyte	PK Parameter	Mean (%CV)		%GMR (90% CI)	Uncertainties / Strength of evidence
		Adolescent Subjects ≥ 35 kg	Adults Phase 2/3	Adolescent Subjects vs Adult Population	
Tenofovir	AUC ₀₋₂₄ (mcg•h/mL)	2.57 (14.1%) ^a	3.324 (41.2%) ^b	77% ^d	Adolescent: Semi-intensive NCA from P027 (N=10); Adult: VIREAD SmPC
	C _{max} (mcg/mL)	0.31 (36.8%) ^a	0.326 (36.6%) ^b	95% ^d	Adolescent: Semi-intensive NCA from P027 (N=10); Adult: VIREAD SmPC
lamivudine	AUC ₀₋₂₄ (mcg•h/mL)	11.7 (28.2%) ^a	8.9 (21%) ^c	131% ^d	Adolescent: Semi-intensive NCA from P027 (N=10); Adult: EPIVIR SmPC
	C _{max} (mcg/mL)	2.16 (23.8%) ^a	2.0 (26%) ^c	108% ^d	Adolescent: Semi-intensive NCA from P027 (N=10); Adult: EPIVIR SmPC

Doravirine	AUC ₀₋₂₄ (mcg•h/mL)	16.4 (24%) ^e	16.1 (29%) ^e	102% (97%, 108%) ^f	Adolescent: Model predicted from P027 (n=54); Adult: Model predicted from treatment naïve Phase 3 (N=730)
	C _{max} (mcg/mL)	1.03 (16%) ^e	0.962 (19%) ^e	107% (103%, 111%) ^f	Adolescent: Model predicted from P027 (n=54); Adult: Model predicted from treatment naïve Phase 3 (N=730)
	C ₂₄ (mcg/mL)	0.379 (42%) ^e	0.396 (63%) ^e	96% (87%, 105%) ^f	Adolescent: Model predicted from P027 (n=54); Adult: Model predicted from treatment naïve Phase 3 (N=730)

^a Arithmetic mean and %CV (calculated as SD/mean) based on intensive PK sampling at Week 1 (N=10) following administration of DOR/3TC/TDF

^b 245 mg TD multiple dose with food in adults, VIREAD SmPC

^c 300 mg once daily in adults, EPIVIR SmPC

^d Calculated as adolescent arithmetic mean/adult arithmetic mean

^e Geometric mean and %GCV

^f Model-based GMR and 90% CI

Tabelle 10: PK-Extrapolation von Erwachsenen auf Jugendliche

Die Sicherheit bei Jugendlichen zwischen 12-18 Jahren entsprach derjenigen bei Erwachsenen, wobei die Auswirkung von Tenofovir auf wachsende Knochen mit Unsicherheiten verbunden bleibt. In Bezug auf Tenofovir kann die langfristige Sicherheit nicht vollständig von Erwachsenen extrapoliert werden, da Tenofovir bei Personen, die sich noch im Wachstum befinden, ein anderes Sicherheitsprofil aufweisen kann. In Anbetracht der Genehmigung der Zulassung von Swissmedic unter Einhaltung folgender Bedingungen, stuft das BAG das Nutzen-Risiko Verhältnis von DELSTRIGO bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mind. 35 kg als positiv ein:

- Einschränkung der Therapie für Patientinnen und Patienten bei denen kein anderes Behandlungsregime ohne TDF in Frage kommt.
- Ausführlicher Hinweis in der Fachinformation zur Knochenmineraldichte bei Jugendlichen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Das empfohlene Dosierungsschema für DELSTRIGO bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg besteht in einer Tablette per os einmal täglich mit oder ohne Nahrung. DELSTRIGO gibt es mit einer Dosisstärke in einer Packungsgrösse à 30 Tabletten auf der SL. Eine Packung reicht somit für einen Monat. Es entsteht kein Verwurf.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic, Verfügung Gutheissung, 21. November 2024

Das Gesuch um Erweiterung der Indikation von DELSTRIGO soll mit dem folgenden Wortlaut gutgeheissen werden:

„Delstrigo ist indiziert zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV 1)

- *bei Erwachsenen, die therapienaiv sind, oder zum Ersatz der aktuellen antiretroviralen Therapie bei Patienten:*
 - *bei denen zu keinem Zeitpunkt HIV-1-Mutationen gefunden wurden, die bekanntermassen mit Resistenzen gegen Doravirin, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und*
 - *die kein virologisches Therapieversagen in der Vergangenheit hatten, und*
 - *die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml)*
- *bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofovirdisoproxil ausschliessen, und die therapienaiv sind, oder zum Ersatz der aktuellen antiretroviralen Therapie bei Patienten:*

- bei denen zu keinem Zeitpunkt HIV-1-Mutationen gefunden wurden, die bekanntermassen mit Resistenzen gegen Doravirin, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und
- die kein virologisches Therapieversagen in der Vergangenheit hatten, und die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml).“

EMA, CHMP extension of indication variation assessment report, 2022

“The efficacy and safety of doravirine and the combination of doravirine with lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is based on PK equivalence with adults, in accordance with regulatory practice in the field of HIV. The previous concerns regarding the PK bridging exercise have been adequately addressed by the company. The exception to the rule above, pertain to age specific safety concerns. Regarding treatment of adolescents, **it should be noted that TDF containing combination products are “indicated for the treatment of HIV-1 infected adolescents, with NRTI resistance or toxicities precluding the use of first line agents, aged 12 to < 18 years”, or similar formulas. The background for this restricted indication is the potential for renal/bone toxicity overall, which may be more worrisome in growing individuals.** The restricted TDF indication in adolescents would stand in contrast to the adult indication of Delstrigo, which is not restricted due to any safety concerns related to growing bone. **There is no place in therapy for Delstrigo in patients that have limited treatment options due to resistance.** The indication for Delstrigo is restricted to adolescents without past or present evidence of resistance to the NNRTI class, lamivudine, or tenofovir and who have experienced toxicities which preclude the use of other regimens that do not contain tenofovir disoproxil. Some minor changes are proposed in both SmPC to reflect the 48-week data and a minor update of Table 6 of steady state PK in the Delstrigo SmPC.

The overall B/R of Delstrigo and Pifeltro are positive provided general statement on conditions”.

FDA, label, 2022

“DELSTRIGO is a three-drug combination of doravirine (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI]), lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate (both nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors) and is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg:

- with no antiretroviral treatment history, OR
- to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of DELSTRIGO.“

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG Bericht – Nr. 1391 Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxilfumarat (HIV-Infektion bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 28.07.2022

“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 ≥ 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.“

Zweckmässige Vergleichstherapie

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

Zusatznutzen

“Der Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF (DELSTRIGO) gegenüber der Vergleichstherapie konnte nicht belegt werden.“

Therapeutischer Bedarf

“Laut dem 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.“

Inzidenz und Prävalenz

“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.“

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenkassen Versicherung (GKV)-Zielpopulation gemäss pU:

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 ^a und NRTI: 87,1 ^a –94,7 ^a	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			

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

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.

G-BA

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: «**Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**»

NICE: Keine Angaben

SMC: Keine Angaben

NCPE: Keine Angaben

HAS:

Übersetzt aus dem Französischen:

«Die Anwendung von antiretroviralen Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen wird weitgehend aus den bei Erwachsenen beobachteten Ergebnissen extrapoliert. Bei Jugendlichen empfehlen

die französischen Richtlinien (Rapport Morlat 2018) die Kombination von **zwei** nukleosidischen/nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (**NNRTI**) mit **einem dritten Wirkstoff** (Protease-Inhibitor [PI], nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NNRTI] oder Integrase-Inhibitor [INI]) **zur Einleitung der Behandlung**, vorzugsweise **Dolutegravir, Elvitegravir/Cobicistat, Rilpivirin** oder einen **geboosteten Protease-Inhibitor, Darunavir oder Atazanavir**. Allerdings wird in den neuesten europäischen Empfehlungen (2021) zunehmend die INI-Klasse als bevorzugtes Therapieschema der Erstlinientherapie hervorgehoben.

Platz der Therapie: **wenn eine Behandlungsstrategie mit einem NNRTI** in Erwägung gezogen wird, in Anbetracht:

- des Fehlens eines Vergleichs von Doravirin mit Rilpivirin (beides NNRTI), einer derzeit empfohlenen Erstlinienbehandlung bei einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/mL,
- der geringen genetischen Barriere von Doravirin, obwohl therapeutische Alternativen, insbesondere aus der INI-Klasse (Dolutegravir und Bictegravir) mit einer hohen genetischen Barriere, existieren,
- der Unsicherheiten über die Wirksamkeit von Doravirin bei Patienten mit hoher Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) ein niedriger virologischer Erfolg (etwa 70 % nach 96 Wochen) beobachtet wurde,
- der Extrapolation von pharmakokinetischen Daten (Wirksamkeit) von Erwachsenen auf Jugendliche,

erachtet die Kommission, dass DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil) eine therapeutische Option der zweiten Wahl für Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ist, die mindestens 35 kg wiegen und mit HIV-1 infiziert sind, deren Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL beträgt und die keinen vorherigen oder aktuellen Beweis einer Resistenz gegen NNRTI aufweisen. DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil) ist eine therapeutische Option, wenn ein NNRTI indiziert ist und die Verschreibung von Rilpivirin aufgrund von Wechselwirkungen nicht geeignet ist.

Die Kommission erinnert daran, dass DELSTRIGO Tenofovir Disoproxil Fumarat enthält. Daher stellt DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil) bei Jugendlichen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min), aufgrund des potenziell erheblichen **Risikos einer Nephrotoxizität** und der **Auswirkungen auf die Knochenmineralisation und das Wachstum des Jugendlichen**, eine therapeutische Option nur dar, wenn die Verschreibung von Medikamenten, die kein Risiko für Nieren- und Knochenschäden bergen, nicht möglich ist. DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-Disoproxil) sollte unter Überwachung der Nierenfunktion, des Phosphorkalziumstoffwechsels und der Lipidparameter verwendet werden. Die Kommission erinnert ausserdem daran, dass DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir-Disoproxil) ohne Zulassung und Daten **keinen Platz in der aktuellen therapeutischen Strategie für Patienten mit virologischem Versagen** und bei Patienten, deren Virus gegen **andere nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren resistent ist**, hat.

Der medizinische Nutzen von DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil) ist nur bei Patienten mit einer niedrigen Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/mL wichtig, wenn ein NNRTI indiziert ist und die Verwendung von Rilpivirin nicht geeignet ist.

DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil) bietet keine Verbesserung des medizinischen Nutzens (ASMR V) in der Behandlungsstrategie für Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren, die mindestens 35 kg wiegen und mit HIV-1 infiziert sind, ohne vorherige oder aktuelle Resistenz gegen NNRTI.»

TLV: Keine Angaben

Australien (AusPAR): Keine Angaben

Kanada (CADTH): Keine Angaben

EuNetHTA: Keine Angaben

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

ZulassungsinhaberIn

«Die Einführung von wirksamen antiretroviraler Kombinationstherapien zur Behandlung von HIV-Infektionen hat zu einem signifikanten Rückgang der Sterblichkeit bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1 geführt. Es besteht weiterhin Bedarf an HIV-1-Therapieoptionen für Kinder, die wirksam, sicher, gut verträglich, für die Patienten bequem, mit einem klaren Resistenzprofil und ohne signifikante Nahrungseffekte oder Arzneimittelwechselwirkungen sind. Der Bedarf an lebenslanger Therapie erfordert die Verfügbarkeit wirksamer antiretroviraler Regime, die gut verträglich sind, da virologisches Versagen und Arzneimittelresistenzen bedauerlicherweise bei Kindern und Jugendlichen häufig auftreten. Es bestehen weiterhin erhebliche Bedenken hinsichtlich der Toxizitäten, die mit weit verbreiteten antiretroviralen Therapien verbunden sind, einschliesslich neuropsychiatrischer Toxizitäten bei Efavirenz, gastrointestinaler Toxizitäten wie Durchfall bei mehreren Protease-Inhibitoren, Gewichtszunahme bei Integrase-Inhibitoren (INSTIs) und Serum-Lipid-Abnormalitäten, die mit mehreren antiretroviralen Klassen in Verbindung gebracht werden.»

g-BA

«Die Behandlung häufiger Begleiterkrankungen HIV-1-infizierter Jugendlicher kann aufgrund von Wechselwirkungen mit der ART eine Herausforderung darstellen. Zusätzlich leiden minderjährige HIV-1-Infizierte oft unter psychologischen Problemen wie Hyperaktivität, Angst und Depression. Trotz grosser Fortschritte in der Therapie der HIV-1-Infektion besteht deshalb nach wie vor ein Bedarf an neuen Therapieoptionen mit besserem Sicherheitsprofil, besserer Verträglichkeit, weniger Wechselwirkungen und einfacherem Einnahmeschema. Mit DOR/3TC/TDF steht eine Fixdosiskombination, welche mit DOR einen NNRTI der neuesten (zweiten) Generation einschliesst, mit dauerhafter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung. Als **vorteilhaft** erwies sich DOR/3TC/TDF hinsichtlich Reproduktionstoxizität, **ZNS-assoziierten Nebenwirkungen**, **Lipidprofil** und der im Vergleich niedrigeren Anzahl an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. DOR/3TC/TDF führt nur zu wenigen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und kann zusammen mit häufig verschriebenen Medikamenten wie Antibiotika oder oralen Kontrazeptiva eingenommen werden. Die meisten NNRTI haben eine niedrige Resistenzschwelle. DOR zeigte jedoch in vitro sowohl gegen das Wildtyp-Virus als auch gegen HIV-1 mit den klassischen NNRTI-Resistenzen (K103N, Y181C und G190A) eine antiretrovirale Wirkung. Die Fixdosiskombination bietet einen Vorteil durch die Reduktion der „Pillenlast“ und die einmal tägliche Medikamenteneinnahme vereinfacht das Therapieregime. Zudem kann DOR/3TC/TDF unabhängig von der Viruslast und der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.»

HAS

«DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil) ist eine therapeutische Option der zweiten Wahl für Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ist, die mindestens 35 kg wiegen und mit HIV-1 infiziert sind, deren Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL beträgt und die keinen vorherigen oder aktuellen Beweis einer Resistenz gegen NNRTI aufweisen. DELSTRIGO (Doravirin/Lamivudin/Tenofovir Disoproxil) ist eine therapeutische Option, wenn ein NNRTI indiziert ist und die Verschreibung von Rilpivirin aufgrund von Wechselwirkungen nicht geeignet ist.»

Beurteilung der Zweckmässigkeit^{13,14}

Für HIV-1 infizierte Jugendliche stellt die lebenslange tägliche Einnahme einer antiretroviralen Therapie (ART) eine grosse Herausforderung dar. Gerade Jugendliche erreichen deutlich weniger eine erfolgreiche Virussuppression als Erwachsene. Hierbei spielt die konsequente tägliche Einnahme der ART eine entscheidende Rolle. Durch eine nicht optimale Virussuppression können Resistenzen vermehrt auftreten und das HI-Virus kann sich vermehren, Symptome verschlechtern sich oder schlimmstenfalls kann das HI-Virus übertragen werden.

¹³ Jennifer Anne Brown et al. Resistance-informed versus empirical management of viraemia in children and adolescents with HIV in Lesotho and Tanzania (GIVE MOVE trial): a multisite, open-label randomised controlled trial
The Lancet Global Health (2024), doi: 10.1016/S2214-109X(24)00183-9

¹⁴ www.hivandmore.de/infocenter/msd/public/hiv-und-lipide

Aus diesem Grund ist gerade in dieser Altersgruppe ein möglichst einfaches Einnahmeschema von zentraler Bedeutung. DELSTRIGO weist ein einfaches Einnahmeschema mit einer Tablette pro Tag auf.

Obwohl DELSTRIGO noch nicht in den Leitlinien (EACS 2023, WHO 2021, Deutsch-österreichische Leitlinie 2019) bei der Behandlung von Jugendlichen mit einer HIV-1 Infektion erwähnt wird, ist das BAG der Meinung, dass ein gewisser medizinischer Bedarf für DELSTRIGO in der Schweiz besteht. Gerade bei Jugendlichen, bei denen häufiger die ART scheitert als bei Erwachsenen, sind Ausweichoptionen auf andere Arzneimittel wichtig.

Die beantragte Packungsgrösse ist bei Jugendlichen ab 12 Jahren zweckmässig. Mit DELSTRIGO steht ein zusätzliches HIV-Kombipräparat aus drei Wirkstoffen (2x NRTI + 1x NNRTI) für Jugendliche ab 12 Jahren mit mindestens 35 kg zur Verfügung. Nur eine breite Auswahl an HIV-Arzneimittel (bei Jugendlichen) kann eine auf individuelle Bedürfnisse abgestimmte Behandlung ermöglichen. Auch im Hinblick auf die Entwicklung von Resistenzen ist es wichtig, eine möglichst breite Auswahl an HIV-Arzneimittel zur Verfügung zu haben.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für DELSTRIGO in der Hauptindikation HIV-1 Infektion bei Erwachsenen:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse	FAP [Fr.] (12.05.25)	Dosierung	TTK [Fr.]
DELSTRIGO	30 Tabl.	628.50	1/Tag	20.95
PIFELTRO	30 Tabl.	409.79	1/Tag	13.66
3TC	30 Tabl.	164.55	1/Tag	5.49
VIREAD*	30 Tabl.	445.73	1/Tag	14.86
				34.01
BIKTARVY	30 Tabl.	1005.60	1/Tag	33.52
TRIUMEQ	30 Tabl.	995.94	1/Tag	33.20
DOVATO	30 Tabl.	740.69	1/Tag	24.69
			TQV-Niveau	31.355
			TQV-Preis (FAP) DELSTRIGO	940.65

* Preis nicht parallelimportiertes Arzneimittel

Für die Durchführung des Kombinations-TQV für DELSTRIGO werden die aktuellen Regeln gemäss Ziffer C.2.3.9 des Handbuches betreffend die Spezialitätenliste (SL) vom 01. Januar 2025 berücksichtigt. Es werden patentgeschützte Monopräparate und patentgeschützte Kombinationspräparate berücksichtigt, die eine Therapiealternative darstellen. Für die Beurteilung der Therapiealternativen wird die EACS-Leitlinie aus dem Jahr 2023 herangezogen («recommended regimens»). Da die Hauptpopulation bei DELSTRIGO Erwachsene sind, werden für den TQV Arzneimittel berücksichtigt, die eine vergleichbare Erwachsenenindikation aufweisen.

Bei den Kombinationspräparaten wird auf den Patentstatus der einzelnen Wirkstoffe geschaut; Verglichen wird mit Kombinationspräparaten, die ebenfalls mindestens einen patentgeschützten und mindestens einen patentabgelaufenen Wirkstoff enthalten.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 17. April 2025 und mit Datum vom 13. Mai 2025 (APV von Amtes wegen) Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.123GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV
Filmtabl., 100/300/245 mg, 30 Stk.	Fr. 527.27

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem FAP von:

	FAP
Filmtabl., 100/300/245 mg, 30 Stk.	Fr. 733.96

- da im Rahmen einer Indikationserweiterung keine Preiserhöhung umgesetzt wird, gilt der bisherig gelistete FAP für DELSTRIGO:

	FAP
Filmtabl., 100/300/245 mg, 30 Stk.	Fr. 628.50

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl., 100/300/245 mg, 30 Stk.	Fr. 628.50	Fr. 699.95

- ohne Limitierung,
- ohne Auflagen.