



(21042) DOVATO, ViiV Healthcare GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Juni 2020

1 Zulassung Swissmedic

DOVATO wurde von Swissmedic per 01. Mai 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„DOVATO ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40 kg, oder als Ersatz für eine aktuelle antiretrovirale Therapie (ART) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Mindestgewicht von 40 kg, die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml), ohne virologisches Versagen in der Anamnese und bei denen keine HIV-1-Mutationen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren nachgewiesen worden sind (siehe Eigenschaften/Wirkungen).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

DOVATO ist ein Kombinationspräparat bestehend aus 2 antiretroviralen Wirkstoffen (2 Drug Regimen, 2DR) Dolutegravir und Lamivudin zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1. Beide Wirkstoffe werden bereits in anderen Mono-, bzw. Kombinationspräparaten durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet (Lamivudin: 3TC, Combivir, Triumeq, etc. und Dolutegravir: Juluca, Tivicay, Triumeq).

Wirkungsmechanismus:

Dolutegravir (DTG): Dolutegravir ist ein Integrase-Inhibitor (INSTI) und hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Lamivudin (3TC): Lamivudin ist ein Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) und hemmt über seinen aktiven Metaboliten 5'-Triphosphat (TP) die reverse Transkriptase von HIV-1 und HIV-2 durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA-Kette. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Lamivudin-Triphosphat zeigt eine signifikant geringere Affinität zu den DNA-Polymerasen der Wirtszellen.

Empfohlene, initiale Kombinationsregimes für ART-naive Erwachsene mit HIV (gem. der European AIDS Clinical Society (EACS) Leitlinien, Version 10.0, November 2019) sind:

- 2 NRTI + INSTI (Bevorzugt)
- 1 NRTI + INSTI (Neu in Version 10.0)
- 2 NRTI + NNRTI
- 2 NRTI + PI/r oder PI/c

Studie 1 – Cahn et al.

Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. The Lancet, Volume 393, Issue 10167, 12–18 January 2019, Pages 143-155

In diesen 2 identisch designten, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, non-inferiority Phase III Studien über 48 Wochen wurden 1441 HIV-1 infizierte Patienten eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder DOVATO (Dolutegravir 50 mg/Lamivudin 300 mg, 3TC + DTG) oder Dolutegravir 50 mg/Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg/Emtricitabin 200 mg (DTG + TAF + FTC).

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA Plasmakonzentration < 50 Kopien/ml in der 48. Woche. Es konnte die non-inferiority von DOVATO gegenüber DTG + TAF +TFC nach 48 Wochen aufgezeigt werden. Die geringere Wirksamkeit des 2DR-Regime gegenüber dem 3DR-Regime in der Subpopulation der Patienten mit Ausgangswert der CD4+-Zellzahl ≤ 200 hat gemäss Cahn et. al. keinen Zusammenhang mit der Wirksamkeit oder dem Versagen der Behandlung.

48 Wochen	Gepoolte Daten aus GEMINI-1 und GEMINI-2	
	2DR N = 716	3DR N = 717
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	91%	93%
Behandlungsunterschied (95 %-iges Konfidenzintervall)	- 1.7 (- 4.4; 1.1)	

Die non-inferiority von 3TC + DTG gegenüber DTG + TAF + FTC blieb auch nach 96 Wochen erhalten. Relevante sekundäre Endpunkte in den Wochen 1 - 48 waren:

- Subgruppenanalyse der antiretroviralen Wirksamkeit (Alter, Geschlecht, Ethnizität, HIV-1 RNA Plasmakonzentration bei Therapiebeginn, HIV-Subtyp, Hepatitis C Virusinfektion)
- CD4+-Zellzahl bei Therapiebeginn
- Zeit in Wochen bis zum Erreichen einer Viruslast < 50 Kopien/ml.

Die Subgruppenanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit auf. Bei Teilnehmern mit CD4+-Zellzahl zu Therapiebeginn erreichten in der 2DR-Gruppe 79% (n = 50) und in der 3DR-Gruppe 93% (n = 51) eine HIV-1 RNA Plasmakonzentration von < 50 Kopien/ml. Der Hauptgrund für die Snapshot failures hatte keinen Zusammenhang mit der Wirksamkeit oder mit dem Versagen der Behandlung (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml: 2DR n = 3 (5%) und 3DR n = 1 (2%)). Die Zeit bis zum Erreichen von HIV-1 RNA Plasmakonzentration < 50 Kopien/ml war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, mit einem Median von 29 Tagen (2DR: IQR 29.0 – 55.0 vs. 3DR: IQR 29.0 – 57.0)

Sicherheitsrelevante Endpunkte in den Wochen 1 - 48 waren:

- Anzahl unerwünschte Ereignisse nach 48 Wochen
- Marker zur Einschätzung der Nierenfunktion, Knochenumbaus, sowie Lipidparameter nach 48 Wochen

Die Anzahl von ernsthaften unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen vergleichbar (2DR: n = 50 (7%) vs. 3DR n = 55 (8%)). Unerwünschte Ereignisse, welche zu einem Therapieabbruch führten waren ebenfalls vergleichbar (2DR: n = 15 (2%) vs. 3DR: n = 16 (2%)). Die Veränderungen der renalen und Knochen-Biomarker war im Allgemeinen vorteilhafter in der 2DR-Gruppe (signifikant tiefer). Die beobachteten Lipidwerte waren in der 3DR-Gruppe signifikant tiefer, als in der 2DR-Gruppe.

Sicherheitsrelevante Endpunkte in den Wochen 1 - 96 waren:

- Anzahl unerwünschte Ereignisse nach 96 Wochen
- Marker zur Einschätzung der Nierenfunktion, Knochenumbaus, sowie Lipidparameter nach 96 Wochen
- Veränderung BMI von Baseline zu Woche 96

Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar, wobei die Patienten der 2DR-Gruppe die geringere Anzahl an arzneimittelbezogener unerwünschter Ereignisse hatten (2DR: 19.6% (140/716) vs. 3DR: 25.0% (179/717), relatives Risiko: 95% CI, 0.78 (0.64 – 0.95)). Die Anzahl ernsthafter unerwünschter Ereignisse (2DR: 8.9% (64/716) vs. 3DR: 9.3% (67/717)), sowie unerwünschter Ereignisse, welche zu einem Therapieabbruch führten (2DR: n = 15/716 (3.4%) vs. 3DR: n

= 16/717 (3.2%)) waren vergleichbar. Gewichtszunahme wurde als unerwünschtes Ereignis in der 2DR Gruppe mit einer Häufigkeit von 1.8% (13/716), bzw. in der 3DR Gruppe von 1.4% (10/717) gemeldet. Die durchschnittliche Gewichtszunahme nach 96 Wochen betrug in der 2DR Gruppe 3.1 kg (SD = 5.7) bzw. in der 3DR-Gruppe 2.1 kg (SD = 7.4) und war nicht vom Geschlecht abhängig. Die durchschnittliche Veränderung des BMI betrug in der 2DR-Gruppe 1.04 kg/m² und in der 3DR-Gruppe 0.67 kg/m². Die Veränderungen der renalen und Knochen-Biomarker war im Allgemeinen vorteilhafter in der 2DR-Gruppe (signifikant tiefer). Die beobachteten Lipidwerte waren in der 2DR-Gruppe meist signifikant schlechter als bei der 3DR-Gruppe: Gesamt-Cholesterol: 2DR +0.32 mmol/l und 3DR -0.15 mmol/l (P < 0.0001); HDL-Cholesterol: 2DR +0.15 mmol/l und 3DR -0.02 mmol/l (P < 0.0001); LDL-Cholesterol: 2DR +0.17 mmol/l und 3DR -0.14 mmol/l (P = 0.0457) und Verhältnis von Gesamt-Cholesterol zu LDL-Cholesterol: 2DR -0.12 mmol/l und 3DR -0.24 mmol/l (P = 0.0182).

Studie 2 – van Wyk et al.

Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- Or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study, Clin Infect Dis, 2020 Jan 6

In dieser randomisierten, open-label, multizentrischen, non-inferiority, Phase III Studie über 48 Wochen wurden 743 HIV-1 Patienten eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder DOVATO (Dolutegravir 50 mg/Lamivudin 300 mg) oder wurden mit dem bereits laufenden TAF-basierten Regime weiterbehandelt.

Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA Plasmakonzentration \geq 50 Kopien/ml in der 48. Woche.

Es konnte die non-inferiority des DTC/3TC Arms gegenüber den aktiven Komparatoren nach 48 Wochen aufgezeigt werden.

48 Wochen	Daten aus TANGO Study	
	2DR N = 371	3DR N = 372
HIV-1-RNA > 50 Kopien/ml	0.3%	0.5%
Behandlungsunterschied (95 %-iges Konfidenzintervall)	- 0.3 (- 1.2; 0.7)	

Relevante sekundäre Endpunkte waren:

- Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA Plasmakonzentration < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen (FDA Snapshot; ITT-E Population)

48 Wochen	Daten aus TANGO Study	
	2DR (3TC + DTG) N = 371	3DR (TAF-based) N = 372
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	93.2%	93.0%
Behandlungsunterschied (95 %-iges Konfidenzintervall)	0.2 (-3.4; 3.9)	

Sicherheitsrelevante Endpunkte: Veränderung in renalen Biomarkern war minimal und in beiden Gruppen vergleichbar. Eine stärkere Senkung von Baseline Cholesterol (- 4.5% vs. + 2.3%), LDL Cholesterol (-5.5% vs. +2.2%) und Triglyceride (-11.2% vs. +6.0%) (Alle P < 0.001) und total Cholesterol zu HDL-Cholesterol Ratio (-3.3% vs. +.05%) (P = 0.017) wurde im 2DR vs. 3DR Regimen gefunden.

Sicherheit / Verträglichkeit

In Studie 1 (GEMINI: Woche 1 – 48) traten bei n = 543/716 (76%) Studienteilnehmer im 2DR-Arm vs. n = 579/717 (81%) im 3DR-Arm unerwünschte Wirkungen auf, davon erlitten 50 (7%) im 2DR-Arm vs. 55 (8%) im 3DR-Arm schwerwiegende UAW. Studienabbrüche aufgrund von UAW: 15 (2%) im 2DR-Arm und 16 (2%) im 3DR-Arm. Davon waren 6, resp. 9 Arzneimittel-bezogene Ursachen. Die am häufigsten auftretenden UAW waren: Kopfschmerz n = 71 (10%) vs. n = 75 (10%), Diarrhöe n = 68 (9%) vs. n = 77 (11%), Nasopharyngitis n = 55 (8%) vs. n = 78 (11%) und Infektionen der oberen Atemwege n = 56 (8%) vs. n = 44 (6%) im 2DR- vs. 3DR-Arm.

In Studie 1 (GEMINI: Woche 1 – 96) traten bei n = 591/716 (82.5%) Studienteilnehmer im 2DR-Arm vs. 609/717 (84.9%) im 3DR-Arm unerwünschte Wirkungen auf, davon erlitten 64 (8.9%) im 2DR-Arm vs. 67 (9.3%) im 3DR-Arm schwerwiegende UAW. Studienabbrüche aufgrund von UAW: 24 (3.4%) im 2DR-Arm und 23 (3.2%) im 3DR-Arm. Die am häufigsten auftretenden UAW waren: Diarrhöe n = 89 (12.4%) vs. n = 93 (13.0%), Kopfschmerz n = 79 (11.0%) vs. n = 87 (12.1%), Nasopharyngitis n = 71 (9.9%) vs. n = 114 (15.9%) und Infektionen der oberen Atemwege n = 70 (9.8%) vs. n = 56 (7.8%) im 2DR- vs. 3DR-Arm.

In Studie 2 (TANGO) traten bei n = 295/369 (79.9%) Studienteilnehmer im 2DR-Arm vs. n = 292/371 (78.7%) im 3DR-Arm unerwünschte Wirkungen auf. Studienabbrüche aufgrund von UAW: 13 (3.5%) im 2DR und 2 (0.5%) im 3DR. Die am häufigsten auftretenden UAW waren: Nasopharyngitis n = 43 (11.7%) vs. n = 41 (11.1%), Infektionen der oberen Atemwege n = 31 (8.4%) vs. n = 32 (8.6%), Diarrhöe n = 30 (8.1%) vs. n = 26 (7.0%), Kopfschmerz n = 24 (6.5%) vs. n = 17 (4.6%) und Syphilis n = 24 (6.5%) vs. n = 13 (3.5%) im 2DR- vs. 3DR-Arm.

Schlussfolgerung: Die Verträglichkeit von DOVATO ist mit DTG + TAF + FTC, bzw. mit einem TAF-basierten 3-Arzneimittel-Regimen vergleichbar. Häufige Nebenwirkungen gemäss der Fachinformation von DOVATO: Suizidgedanken, Kopfschmerzen, Schwindelgefühle, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Flatulenz, Abdominal-Schmerzen, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, Ausschlag, Juckreiz, Müdigkeit, Unwohlsein, Fieber, Hyperlaktämie, Haarausfall, Arthralgie und Erkrankungen der Muskeln.

Medizinische Leitlinien

DOVATO (DTG + 4TC) ist in den aktuellen Leitlinien von EACS¹ sowie von der DHHS² unter den empfohlenen Regimen aufgeführt.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

In den zwei klinischen Studien (GEMINI 1+2, sowie TANGO) konnte gezeigt werden, dass DOVATO (DTG + 3TC) gegenüber 3-Arzneimittel Regimen (DTG + TAF + FTC, bzw. TAF-basierte 3DR) in seiner Wirksamkeit bei therapienaiven oder bereits vortherapierten viral supprimierten Patienten nicht unterlegen ist.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Der Nutzen von DOVATO zur Behandlung von HIV-Infektionen wurde in drei klinischen Studien untersucht. Es konnte die Nichtunterlegenheit von DOVATO bezüglich Wirksamkeit in ART-naiven, sowie in vorbehandelten Patienten gegenüber 3-Arzneimittel Regimen (DTG + TAF + FTC, bzw. TAF-basierten 3DR) aufgezeigt werden. Der Anteil an Patienten mit HIV-1 RNA Plasmakonzentration < 50 Kopien/ml behandelt mit DOVATO war vergleichbar gegenüber Patienten behandelt mit einem 3DR (GEMINI-1: 86.0% vs. 89.5% / GEMINI-2: 86.0% vs. 89.5% / TANGO: 93.2% vs. 93.0%).

¹ (EACS) European AIDS Clinical Society Guidelines: Clinical Management and Treatment of HIV Infect-ed Adults in Europe. Version 10.0. November 2019: Initiale Kombinationsregimes für ART-naive HIV-positive Erwachsene

² Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretro-viral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. (Last updated December 18, 2019; last reviewed December 18, 2019)

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

DOVATO wird in der Dosisstärke DTG 50 mg / 3TC 300 mg pro Tablette zu einer Packung à 30 Stück angeboten. Entsprechend Fachinformation wird täglich 1 Tablette DOVATO eingenommen, somit reicht eine Packung für die Behandlung von 30 Tagen aus. Vergleichbare Arzneimittel wie JULUCA oder AT-RIPLA werden ebenfalls in Packungen zu 30 Stück vertrieben.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

In zwei Hauptstudien mit 1 433 Patienten wurde nachgewiesen, dass die Kombination der beiden Wirkstoffe in Dovato bei der Senkung der HIV-Konzentration im Blut ebenso wirksam ist wie eine Dreifachkombinationstherapie (Dolutegravir plus Tenofovir plus Emtricitabin). [...] Dovato-Kombination bei Patienten mit HIV-1 ebenso wirksam wie eine Dreifachkombination, und entwickelten diese Patienten keine Resistenz gegenüber der Behandlung. Zudem sind beide Wirkstoffe in einer einzigen Tablette verfügbar und angemessen sicher. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Dovato gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

FDA

The submitted clinical trial data demonstrated a meaningful benefit of DTG+3TC in treating HIV-1 in treatment-naïve patients, and that the efficacy of the DTG+3TC two-drug regimen is noninferior to the DTG+TDF/FTC three-drug regimen. The review team did not identify any significant issues with trial design or conduct; however, important limitations and uncertainties remain: [...], the effectiveness of DTG+3TC in treatment-naïve patients with known or suspected substitutions associated with resistance to either DTG or 3TC [...], has not been established, [...]. Until additional data become available in treatment naïve patients, the "test-and-treat" approach may not be ideal for this dual regimen; complete genotyping should be completed before initiation of DTG+3TC. The long-term durability of the effectiveness of DTG+3TC beyond 48 weeks compared to a three drug regimen, particularly in subjects with baseline CD4+ ≤ 200 cells/mm³, needs further assessment to determine whether the observation of lower response rates in this subgroup is due to confirmed lack or loss of virologic suppression.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG und GB-A (Dossierbewertung A19-55, Version 1.0, 30.10.2019)

Therapienaive Erwachsene: Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte Erwachsene (Der HI-Virus darf keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INIs oder 3TC aufweisen) ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von DTG + 3TC gegenüber DTG + TDF/FTC.

Vorbehandelte Erwachsene: In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich weder positive noch negative Effekte für DTG + 3TC im Vergleich mit dem Fortführen der bisherigen Therapie. Zusammenfassend gibt es für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Umstellungsindikation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG + 3TC im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie.

SMC (09 September 2019)

For the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine.

HAS (Avis de la CT du 08 janvier 2020)

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection par le VIH-1 [...].

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la stratégie de prise en charge des patients naïfs. Une alternative à JULUCA (dolutégravir/rilpivirine) chez les patients prétraités et virologiquement contrôlés. [...] En l'absence d'AMM et de données, la bithérapie dolutégravir/lamivudine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus

est résistant aux inhibiteurs de l'intégrase et ou aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Medizinischer Bedarf

Bei HIV-positiven Patienten wird unabhängig von der CD4+-Zellzahl immer eine ART empfohlen. Ziel der ART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation, infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich durch die ART erheblich verbessert, und die Infektiosität ist erheblich reduziert. Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie mit einer dauerhaften Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml kann Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Dabei ist die zuverlässige, lebenslange Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, Co-Infektionen und Komorbiditäten der Patienten sowie dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren. Durch die Erhöhung der Lebenserwartung von HIV infizierten Patienten in den letzten Jahren und die damit verbundene lebenslange Einnahme der Therapie steigt das Risiko einer Langzeittoxizität der ART. Mit DOVATO steht, neben JULUCA (DTG + RPV) die zweite 2-Wirkstoff-Kombination, mit bekannten Wirkstoffen, zur Monotherapie von HIV-positiven Patienten zur Verfügung. Die 2er Kombinationen sind bereits in den Guidelines als Alternative zu den üblichen Triplettherapien aufgeführt. Die einfache Einnahme (1 Tablette pro Tag) könnte zu einer höheren Therapieadhärenz führen. DOVATO zeigt im Vergleich mit anderen INSTI-basierten Triplettherapien keinen Zusatznutzen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf in der Schweiz ist gegeben. Die erforderliche Packungsgrösse ist vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für DOVATO/ Tabletten, 50 mg / 300 mg, 30 Stück unter Anwendung der 100 Prozent-plus-maximal-50 Prozent-Regel für Kombinationspräparate:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	TTK [Fr.]
TIVICAY (Dolutegravir)	30 Stk. / 50 mg	685.67	1 x 50 mg/d	22.8557
LAMIVUDIN TEVA (Lamivudin)	30 Stk. / 300 mg	141.05	1 x 300 mg/d	4.7017
100 Prozent-plus-maximal-50 Prozent-Regel:				22.8557 + ½ * 4.7017
			TQV-Niveau	25.2065
			TQV-Preis [Fr.] (FAP)	756.20

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum 04. Mai 2020, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro, Fr. 1.27/GBP, Fr. 0.149/DKK und Fr. 0.1051/SEK liegt vor. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Tabletten, 50 mg / 300 mg, 30 Stück	Fr. 725.19

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

	FAP	PP
Tabletten, 50 mg / 300 mg, 30 Stück	Fr. 740.69	Fr. 866.70

- ohne Limitierung,