

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxilfumarat (DOR/3TC/TDF) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens DOR/3TC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, 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), 3TC oder TDF assoziiert sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind:

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil / -alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat

Der pU folgt in beiden Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den Optionen für therapienaive Erwachsene Dolutegravir (DTG) in

Kombination mit 2 nukleosidischen / nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (DTG + 2 NRTI) aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt deshalb einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen DOR/3TC/TDF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkompator Efavirenz (EFV) vor. Der Vergleich wird gegenüber DTG + 2 NRTI durchgeführt. Für DOR/3TC/TDF fließt eine RCT in den indirekten Vergleich ein, für DTG fließen 2 RCTs ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

Studie mit DOR/3TC/TDF

Bei der Studie 021 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste zu Screening ≥ 1000 Kopien/ml betragen. Die randomisierte Behandlungsdauer betrug 96 Wochen.

In der Studie 021 wurde DOR/3TC/TDF mit EFV/Emtricitabin (FTC)/TDF verglichen. Insgesamt wurden 734 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 einer Behandlung mit DOR/3TC/TDF (N = 368) oder EFV/FTC/TDF (N = 366) randomisiert zugeteilt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studien mit Dolutegravir

Bei den Studien SINGLE und SPRING-1 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von ≥ 1000 Kopien/ml zu Screening. Die Studie SINGLE wurde doppelblind und die Studie SPRING-1 partiell verblindet durchgeführt. Die randomisierte Behandlungsphase betrug in beiden Studien 96 Wochen. Beide Studien sind bereits aus der Dossierbewertung zu DTG bekannt.

In der Studie SINGLE wurde DTG + Abacavir (ABC)/3TC mit EFV/FTC/TDF verglichen. Insgesamt wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 844 Patientinnen und Patienten einer

Behandlung mit DTG + ABC/3TC (N = 422) oder EFV/FTC/TDF (N = 422) randomisiert zugeteilt.

Bei der Studie SPRING-1 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie. In die vorliegende Nutzenbewertung gehen nur die Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm ein, in dem entsprechend der Fachinformation die tägliche Dosis für Erwachsene von 50 mg DTG (N = 51) verabreicht wurde. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (N = 52) erhielten EFV. Die Studie war offen hinsichtlich der Patientenzuteilung zu DTG oder EFV, lediglich die täglich verabreichte Dosis von DTG war verblindet. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Sockeltherapie entweder aus TDF/FTC oder ABC/3TC.

Der primäre Endpunkt der beiden Studien war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Die Studien sind hinsichtlich ihres Designs hinreichend ähnlich. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden eingesetzten Sockeltherapien aus 2 NRTI auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den 3 Studien überwiegend ausbalanciert. Auf Basis der Angaben zur Ausgangsviruslast, Cluster-of-Differentiation-4(CD4)-Zellzahl und zum Krankheitsstatus nach CDC-Klassifikation ist davon auszugehen, dass sich die Patientenspopulationen hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung nicht maßgeblich unterscheiden.

Insgesamt ist die Eignung der Studien 021, SINGLE und SPRING-1 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die 3 Studien als niedrig eingestuft.

In der Studie 021 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte mit Ausnahme der CD4-Zellzahl als niedrig eingestuft.

In der Studie SINGLE wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

In der Studie SPRING-1 wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt CD4-Zellzahl und zum Nebenwirkungsendpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität*Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität*AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl*

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) sowie für den ergänzend dargestellten Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI.

Der Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl weist in den Studien 021 und SPRING-1 ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Daher wird für diesen Endpunkt im adjustierten indirekten Vergleich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DOR/3TC/TDF gegenüber DTG + 2 NRTI abgeleitet.

Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DOR + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

Nebenwirkungen*SUEs, Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkt SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 96 im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR/3TC/TDF und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Die Auswertungen des pU zu spezifischen UEs sind unvollständig, daher wird insgesamt auf die Darstellung der spezifischen UEs verzichtet. Davon unabhängig zeigt sich bei den vom pU vorgelegten Analysen zu spezifischen UEs in keinem Fall ein mehr als nur geringfügiger Effekt.

Ergebnisse für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Zu Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) legt der pU keine Daten vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs DOR/3TC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Fragestellung wie folgt bewertet:

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für DOR/3TC/TDF im Vergleich zu DTG + 2 NRTI. Ein Zusatznutzen von DOR/3TC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI für terapienaive HIV-1-infizierte¹ Erwachsene ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte¹ Erwachsene liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassung

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

¹ Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil / -alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, 3TC oder TDF assoziiert sind.

3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.