

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Doravirin (DOR) 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 von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln 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) 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 Doravirin

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 (Tenofoviridisoproxil / -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 assoziiert sind.
DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

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 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt deshalb insgesamt 6 RCTs für 2 adjustierte indirekte Vergleiche von DOR in Kombination mit 2 NRTI (DOR + 2 NRTI) mit DTG + 2 NRTI über die Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir, geboostert mit Ritonavir (DRV/r) vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich wird über den Brückenkomparator EFV mit jeweils 2 Studien für DOR bzw. DTG sowie ein weiterer adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkomparator DRV/r mit jeweils 1 Studie für DOR bzw. DTG durchgeführt. Sofern möglich, werden die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche metaanalytisch zusammengefasst.

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

Studien mit Doravirin

Bei den Studien 007, 018 und 021 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudien 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 in allen 3 Studien 96 Wochen.

Die Studie 007 ist eine Dosisfindungsstudie, in der DOR mit EFV, jeweils mit der festen Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (FTC/TDF) verglichen wurde. In der Studie wurden 108 Patientinnen und Patienten mit DOR (100 mg) + FTC/TDF und 109 Patientinnen und Patienten mit EFV + FTC/TDF über 96 Wochen behandelt.

In der Studie 018 wurde DOR mit DRV/r, jeweils mit der festen Kombination aus FTC/TDF oder Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) verglichen, und in der Studie 021 die Fixkombinationen DOR/3TC/TDF und EFV/FTC/TDF. In der Studie 018 wurden insgesamt 769 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 einer Behandlung mit DOR (N = 385) oder DRV/r (N = 384) zugewiesen. In der Studie 021 wurden ebenfalls im Zuteilungsverhältnis 1:1 insgesamt 734 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit DOR/3TC/TDF (N = 368) oder EFV/FTC/TDF (N = 366) zugeteilt.

Der primäre Endpunkt der 3 Studien war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studien mit Dolutegravir

Bei den Studien FLAMINGO, 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. Bei der Studie FLAMINGO handelt es sich um eine offene Studie, die Studie SINGLE wurde doppelblind und die Studie SPRING-1 partiell verblindet durchgeführt. Die randomisierte Behandlungsphase betrug in allen 3 Studien 96 Wochen. Die Studien SINGLE und SPRING-1 sind bereits aus der Dossierbewertung zu DTG bekannt.

In der Studie FLAMINGO wurde DTG mit DRV/r, jeweils mit der festen Kombination aus FTC/TDF oder ABC/3TC verglichen und in der Studie SINGLE DTG + ABC/3TC mit EFV/FTC/TDF. Insgesamt 488 Patientinnen und Patienten wurden in der Studie FLAMINGO im Zuteilungsverhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit DTG + 2 NRTI (N = 243) oder DRV/r + 2 NRTI (N = 245) zugewiesen. In die Studie SINGLE wurden ebenfalls im Zuteilungsverhältnis 1:1 insgesamt 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 zu DTG. 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 3 Studien war das virologische Ansprechen. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und UEs.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien- und Interventionscharakteristika der 6 Studien geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingesetzten Brückenkomparatoren EFV und DRV/r hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden 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 6 Studien überwiegend ausbalanciert. Auf Basis der Angaben zur Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl und dem HIV-Krankheitsstatus nach CDC-Klassifikation ist davon auszugehen, dass sich die Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung nicht maßgeblich unterscheiden. Somit ist die Eignung der Studien 007, 018, 021, FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

Verzerrungspotenzial

In den Studien 007, 018 und 021 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte mit Ausnahme der CD4-Zellzahl als niedrig eingestuft.

In der Studie FLAMINGO wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die verfügbaren Ergebnisse mit Ausnahme des Nebenwirkungsendpunkts Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft.

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

In der Studie SPRING-1 wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (Centers of Disease Control and Prevention [CDC]-Klasse C), virologisches Versagen und SUEs das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt CD4-Zellzahl und dem Nebenwirkungsendpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zu Woche 96 nach metaanalytischer Zusammenfassung der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR + 2 NRTI gegenüber 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

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse wurde in der Studie 007 nicht erhoben. In der Studie FLAMINGO liegen für diesen Endpunkt keine Ergebnisse zu Woche 96 vor, sodass ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator DRV/r nicht möglich ist. Für den Endpunkt CD4-Zellzahl ist auf Basis der vorliegenden Daten ein indirekter Vergleich über den Brückenkompator DRV/r ebenfalls nicht möglich, da in der Studie FLAMINGO nur Angaben zum Median der CD4-Zellzahl in den Behandlungsarmen vorliegen.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) sowie für den ergänzend dargestellten Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich zu Woche 96 im indirekten Vergleich über den Brückenkompator EFV jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Ansprechen zeigt sich zu Woche 96 nach metaanalytischer Zusammenfassung der beiden adjustierten indirekten Vergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR + 2 NRTI im Vergleich zu DTG + 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 Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 96 nach metaanalytischer Zusammenfassung der beiden adjustierten indirekten Vergleiche jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DOR + 2 NRTI und DTG + 2 NRTI. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DOR + 2 NRTI gegenüber 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 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für DOR + 2 NRTI im Vergleich zu DTG + 2 NRTI. Ein Zusatznutzen von DOR + 2 NRTI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI für therapienaive 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 von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im

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

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Tabelle 3: Doravirin – 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 (Tenofovirdisoproxil / -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
<p>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.</p> <p>b: Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.</p> <p>DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor</p>		

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