

IQWiG-Berichte – Nr. 753

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

Dossierbewertung

Auftrag: A19-07
Version: 1.0
Stand: 11.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Frank-D. Goebel, Praxis für Innere Medizin, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Raphaela Gorris
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Min Ripoll
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Doravirin, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT01632345, NCT02275780, NCT02403674, NCT01449929, NCT01263015, NCT00951015

Keywords: Doravirine, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT01632345, NCT02275780, NCT02403674, NCT01449929, NCT01263015, NCT00951015

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | viii |
| Abkürzungsverzeichnis | ix |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 9 |
| 2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene | 10 |
| 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool..... | 10 |
| 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien..... | 10 |
| 2.3.1.2 Studiencharakteristika..... | 12 |
| 2.3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich..... | 25 |
| 2.3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) | 25 |
| 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 26 |
| 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte..... | 26 |
| 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial | 28 |
| 2.3.2.3 Ergebnisse..... | 30 |
| 2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren..... | 39 |
| 2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 39 |
| 2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 40 |
| 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 41 |
| 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien | 42 |
| 2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene | 48 |
| 2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool..... | 48 |
| 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 48 |
| 2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 48 |
| 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien..... | 48 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung | 49 |
| 2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 50 |
| 2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... | 50 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.6.2 | Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) | 50 |
| 2.6.3 | Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) | 51 |
| 2.6.3.1 | Methodik der Informationsbeschaffung | 51 |
| 2.6.3.2 | Studienpool | 53 |
| 2.6.4 | Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) | 54 |
| 2.6.5 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) | 54 |
| 2.6.5.1 | Studiendesign und Population | 54 |
| 2.6.5.2 | Verzerrungspotenzial | 55 |
| 2.6.5.3 | Ergebnisse | 56 |
| 2.6.5.3.1 | Methodik der Informationssynthese und -analyse | 56 |
| 2.6.5.3.2 | Berücksichtigte Endpunkte | 58 |
| 2.6.5.3.3 | Studienergebnisse | 61 |
| 2.6.5.3.4 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 61 |
| 2.6.6 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) | 62 |
| 2.6.7 | Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A) | 62 |
| 2.6.8 | Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A) | 62 |
| 2.6.8.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 62 |
| 2.6.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 63 |
| 2.6.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) | 64 |
| 2.6.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 64 |
| 2.6.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 64 |
| 2.6.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 64 |
| 2.6.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 65 |
| 3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | 66 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2) | 66 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 66 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 66 |
| 3.1.3 | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 66 |

| | | |
|--|--|------------|
| 3.1.4 | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 68 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3)..... | 68 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 68 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 68 |
| 3.2.3 | Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 68 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 69 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 69 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 69 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 70 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 71 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 71 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 71 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 72 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 73 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 73 |
| 5 | Literatur | 76 |
| Anhang A – Ergebnisse (Fragestellung 1)..... | | 81 |
| A.1 | – Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 1)..... | 81 |
| A.2 | – Nebenwirkungen (Fragestellung 1) | 83 |
| Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... | | 102 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Doravirin | 3 |
| Tabelle 3: Doravirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 8 |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Doravirin | 9 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekte Vergleiche: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene | 11 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR+ 2 NRTI vs. DTG+ 2 NRTI, therapienaive Erwachsene..... | 13 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI, therapienaive Erwachsene..... | 17 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene | 22 |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn)– RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene | 23 |
| Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene..... | 26 |
| Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene | 28 |
| Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene..... | 29 |
| Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene | 31 |
| Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTI ^a vs. DTG + 2 NRTI ^a , therapienaive Erwachsene | 37 |
| Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI..... | 41 |
| Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DOR + 2 NRTI im Vergleich zu DTG + 2 NRTI..... | 42 |
| Tabelle 17: Doravirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 49 |
| Tabelle 18: Doravirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 71 |
| Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 72 |
| Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient | 73 |
| Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR + FTC/TDF vs. EFV + FTC/TDF (Studie 007) | 83 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR + 2 NRTI ^a vs. DRV/r + 2 NRTI ^a (Studie 018) | 84 |
| Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR + 2 NRTI ^a vs. DRV/r + 2 NRTI ^a (Studie 018) | 86 |
| Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR + 2 NRTI ^a vs. DRV/r + 2 NRTI ^a (Studie 018) | 87 |
| Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) | 88 |
| Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) | 90 |
| Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) | 91 |
| Tabelle 28: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. DRV/r + 2 NRTI ^a (Studie FLAMINGO) | 93 |
| Tabelle 29: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. DRV/r + 2 NRTI ^a (Studie FLAMINGO) | 94 |
| Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. DRV/r + 2 NRTI ^a (Studie FLAMINGO) | 95 |
| Tabelle 31: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE) | 97 |
| Tabelle 32: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE) | 98 |
| Tabelle 33: Häufige Abbrüche wegen UEs (\geq 1 % der Patienten im SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE) | 98 |
| Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. EFV + 2 NRTI ^a (Studie SPRING-1) | 99 |
| Tabelle 35: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. EFV + 2 NRTI ^a (Studie SPRING-1) | 100 |
| Tabelle 36: Häufige Abbrüche wegen UEs, welche zum Therapieabbruch führten (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI ^a vs. EFV + 2 NRTI ^a (Studie SPRING-1) | 101 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG | 12 |
| Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG | 53 |
| Abbildung 3: Metaanalyse, Mortalität: Gesamtmortalität, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR | 81 |
| Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: virologisches Ansprechen, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR | 81 |
| Abbildung 5: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR | 81 |
| Abbildung 6: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR | 82 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 3TC | Lamivudin |
| ABC | Abacavir |
| AIDS | Acquired immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom) |
| ART | antiretrovirale Therapie |
| CD4 | Cluster of Differentiation 4 |
| CDC | Centers of Disease Control and Prevention |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| DOR | Doravirin |
| DTG | Dolutegravir |
| DRV | Darunavir |
| DRV/r | Darunavir geboostert mit Ritonavir |
| EFV | Efavirenz |
| FTC | Emtricitabin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HIV-1 | humanes Immundefizienzvirus Typ 1 |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| MD | Mittelwertdifferenz |
| MedDRA | Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| MRC | Maraviroc |
| NRTI | nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor |
| NNRTI | nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor |
| Peto-OR | Peto Odds Ratio |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RPV | Rilpivirin |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| RR | relatives Risiko |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TDF | Tenofoviridisoproxilfumarat |
| TLOVR | Time to Loss of Virologic Response (Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens) |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Doravirin (DOR) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| | |
|---|--|
| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | <ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Abschnitt 2.6 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | <ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | <ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der 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 Brückenkomparator DRV/r nicht möglich ist. Für den Endpunkt CD4-Zellzahl ist auf Basis der vorliegenden Daten ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator 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 Brückenkomparator 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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Doravirin (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 4 dargestellt sind:

Tabelle 4: 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DOR (Stand zum 17.10.2018)
- bibliografische Recherche zu DOR (letzte Suche am 17.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu DOR (letzte Suche am 17.10.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.10.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DOR (letzte Suche am 05.02.2019)
- Suche in Studienregistern zu DTG (letzte Suche am 05.02.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber DTG + 2 NRTI identifiziert.

Der pU identifiziert 6 Studien für 2 adjustierte indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs. Für die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche (siehe Abschnitt 2.3.1.1) wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln 2 adjustierte indirekte Vergleiche mit insgesamt 6 RCTs vor. Der Vergleich wird gegenüber DTG + 2 NRTI durchgeführt.

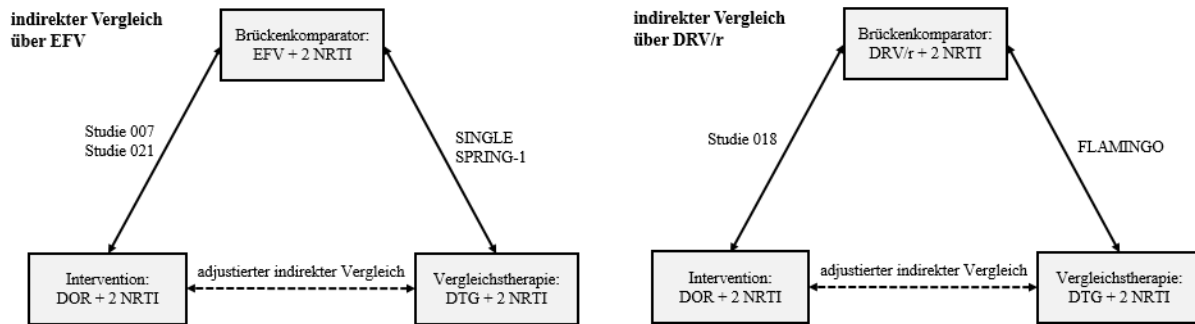
Der pU legt zum einen einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Efavirenz (EFV) mit jeweils 2 Studien für DOR bzw. DTG vor. Zum anderen legt er einen weiteren adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Darunavir geboostert mit Ritonavir (DRV/r) mit jeweils 1 Studie für DOR bzw. DTG vor. Der pU begründet die Wahl der Brückenkomparatoren EFV und DRV/r damit, dass diese in den mit DOR durchgeführten Studien als Vergleichstherapie eingesetzt wurden. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU kommen daher für einen adjustierten indirekten Vergleich EFV und DRV/r als Brückenkomparatoren infrage.

In der nachfolgenden Tabelle 5 sind die Studien zu den beiden adjustierten indirekten Vergleichen dargestellt.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekte Vergleiche: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

| Studie | Studienkategorie | | |
|---|---|---|----------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^b (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV | | | |
| <i>Studien mit DOR</i> | | | |
| 007 | ja | ja | nein |
| 021 | ja | ja | nein |
| <i>Studien mit DTG</i> | | | |
| ING114467 (SINGLE ^c) | nein | nein | ja |
| ING112276 (SPRING-1 ^c) | nein | nein | ja |
| Indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r | | | |
| <i>Studien mit DOR</i> | | | |
| 018 | ja | ja | nein |
| <i>Studien mit DTG</i> | | | |
| ING114915 (FLAMINGO ^c) | nein | nein | ja |
| a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. /r: geboostert mit Ritonavir; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; DRV: Darunavir; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus | | | |

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die beiden indirekten Vergleiche sind schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; /r: geboostert mit Ritonavir

Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG

Der pU fasst die beiden indirekten Vergleiche nicht quantitativ zusammen. Je nach vorliegender Datensituation ist jedoch nicht nur eine qualitative, sondern eine quantitative Analyse der beiden indirekten Vergleiche sinnvoll. Abweichend vom Vorgehen des pU werden daher die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche, sofern möglich, metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1). Die 6 diesen beiden Einzelvergleichen zugrunde liegenden Studien werden im nachfolgenden Abschnitt 2.3.1.2 dementsprechend ebenfalls gemeinsam betrachtet.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR+ 2 NRTI vs. DTG+ 2 NRTI, therapienaive Erwachsene

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|------------------------|----------------------------|---|---|--|--|---|
| Studien mit DOR | | | | | | |
| 007 | RCT, doppelblind, parallel | antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml zu Screening und ≥ 100 ^b CD4-Zellen/mm ³ | Phase I: DOR 25 mg (N = 41) ^c DOR 50 mg (N = 43) ^c DOR 100 mg (N = 42) DOR 200 mg (N = 41) ^c EFV 600 mg (N = 43) Phase II: DOR 100 mg (N = 66) EFV 600 mg (N = 66) jeweils in Kombination mit FTC/TDF relevante Population aus Phase I + II: DOR 100 mg (N = 108) EFV 600 mg (N = 109) | Screening: ≤ 45 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen Beobachtung: 14 Tage | 73 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Niederlande, Polen, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, USA 10/2012–03/2016 | primär: virologisches Ansprechen zu Woche 24 sekundär: Morbidität, UEs |

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR+ 2 NRTI vs. DTG+ 2 NRTI, therapie-naive Erwachsene (Fortsetzung)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|------------------------|----------------------------|---|---|--|---|---|
| Studien mit DOR | | | | | | |
| 018 | RCT, doppelblind, parallel | antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml zu Screening | DOR (N = 385) DRV/r (N = 384) jeweils in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC | Screening: ≤ 45 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen ^d Beobachtung: 14 Tage | 133 Zentren in: Argentinien, Australien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Österreich, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich 12/2014–07/2018 | primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Morbidität, UEs |
| 021 | RCT, doppelblind, parallel | antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml zu Screening | DOR/3TC/TDF (N = 368) EFV/FTC/TDF (N = 366) | Screening: ≤ 45 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen ^d Beobachtung: 14 Tage | 143 Zentren in: Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Guatemala, Honduras, Israel, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Neuseeland, Peru, Portugal, Puerto Rico, Russland, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Thailand, USA, Vereinigtes Königreich 06/2015–02/2018 | primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Morbidität, UEs |

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR+ 2 NRTI vs. DTG+ 2 NRTI, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|------------------------|--|---|---|--|--|---|
| Studien mit DTG | | | | | | |
| FLAMINGO | RCT, offen, parallel | antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml | DTG (N = 243) DRV/r (N = 245) jeweils in Kombination mit entweder FTC/TDF oder ABC/3TC | Screening: k. A. Behandlung: 96 Wochen ^e Beobachtung: k. A. | 64 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Italien, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Schweiz, USA 10/2011–12/2016 | primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Morbidität, UEs |
| SINGLE | RCT, doppelblind, parallel | antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml | DTG + ABC/3TC (N = 422) EFV/FTC/TDF (N = 422) | Screening ≤ 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen ^f Beobachtung: k. A. | 136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlanden, Rumänien, Spanien und USA 02/2011–12/2015 | primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Morbidität, Gesamtmortalität, UEs |
| SPRING-1 | RCT, partiell verblindet (Dosisfindungsstudie: DTG-Dosierungen doppelblind; EFV offen), parallel | antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml und CD4 ≥ 200 Zellen/mm ³ | DTG 10 mg (N = 53) ^c DTG 25 mg (N = 52) ^c DTG 50 mg (N = 51) EFV 600 mg (N = 52) jeweils in Kombination mit entweder FTC/TDF oder ABC/3TC | Screening: ≤ 35 Tage vor Randomisierung Behandlung: 96 Wochen ^g Beobachtung: 4 Wochen | 34 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Russland und USA 07/2009–12/2016 | primär: virologisches Ansprechen zu Woche 16 sekundär: Morbidität, Gesamtmortalität, UEs |

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: DOR+ 2 NRTI vs. DTG+ 2 NRTI, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: in Frankreich per Amendment 9: 200 Zellen/mm³

c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: Nach der doppelblinden Behandlungsphase bestand für Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung des Arztes von der Behandlung profitierten, die Möglichkeit, an einer offenen Extensionsphase DOR 100 mg + 2 NRTI (Studie 018: TDF oder TAF oder ABC jeweils in Kombination mit FTC oder 3TC, entweder in fixer oder freier Kombination; Studie 021: DOR/3TC/TDF) für bis zu 192 Wochen (Studie 018) beziehungsweise bis zu 96 Wochen (Studie 021) teilzunehmen.

e: Nach der doppelblinden Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten aus den DTG-Armen der Studie in eine offene Behandlung mit 50 mg DTG pro Tag wechseln, solange bis DTG kommerziell verfügbar wurde oder die Entwicklung beendet war, oder die Patientinnen und Patienten nicht mehr von der Behandlung profitierten.

f: Nach Woche 96 konnten die Patientinnen und Patienten bis zu 48 Wochen mit DTG weiterbehandelt werden.

g: Nach der doppelblinden Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten aus den DTG-Armen der Studie in eine offene Behandlung mit 50 mg DTG pro Tag wechseln, solange bis DTG kommerziell verfügbar wurde oder die Entwicklung beendet war. Für Patientinnen und Patienten im EFV-Arm endete die Studie nach 96 Wochen.

3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI, therapienaive Erwachsene

| Studie | Intervention / Vergleichstherapie | Brückenkompator | Vor- und Begleitbehandlung |
|------------------------|--|---|---|
| Studien mit DOR | | | |
| 007 | DOR 100 mg + Placebo für EFV + FTC 200 mg / TDF 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | EFV 600 mg + Placebo für DOR + FTC 200 mg / TDF 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach der HIV-Diagnose: antiretrovirale Therapien für eine andere Virusinfektion als HIV-1 mit Medikamenten, die auch eine anti-HIV Wirkung haben (z. B. Adefovir, TDF, 3TC, FTC oder Entecavir) ▪ Immunmodulatoren oder Immunsuppressiva (Ausnahme: kurzzeitige Gabe von Glukokortikoiden [z. B. zur Behandlung von Asthmaexazerbationen]) innerhalb 1 Monats vor der ersten Gabe der Studienmedikation und während der Studie ▪ während der Studie: potente Induktoren des Arzneistoffmetabolismus oder von CYP3A4, potente Inhibitoren der Arzneistoff-Glukuronidierung oder CYP3A ▪ weitere antiretrovirale Therapie während der Studie |
| 018 | DOR 100 mg + Placebo für DRV + Placebo für RTV + FTC 200 mg / TDF 300 mg ^a oder ABC 600 mg / 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | DRV/r 800 mg/100 mg + Placebo für DOR + FTC 200 mg / TDF 300 mg ^a oder ABC 600 mg / 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach der HIV-Diagnose: antiretrovirale Therapien für eine andere Virusinfektion als HIV-1 mit Medikamenten, die auch eine anti-HIV-Wirkung haben (z. B. Adefovir, TDF, 3TC, FTC oder Entecavir) ▪ Immunmodulatoren oder systemische Immunsuppressiva ≤ 1 Monat vor der ersten Gabe der Studienmedikation oder ein erwartbarer Beginn dieser Therapien während der Studie ▪ während der Studie: moderate oder starke CYP3A4-Induktoren oder Substanzen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden ▪ weitere antiretrovirale Therapie während der Studie |

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

| Studie | Intervention / Vergleichstherapie | Brückenkompator | Vor- und Begleitbehandlung |
|--|--|--|---|
| 021 | DOR 100 mg / 3TC 300 mg / TDF 300 mg + Placebo für EFV/FTC/TDF jeweils 1-mal/Tag oral | EFV 600 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg + Placebo für DOR/3TC/TDF jeweils 1-mal/Tag oral | nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung: ▪ siehe Angaben zu Studie 018 erlaubte Begleitbehandlung: ▪ siehe Angaben zu Studie 018 |
| Studien mit DTG | | | |
| FLAMINGO | DTG 50 mg + FTC 200 mg / TDF 300 mg oder ABC 600 mg / 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | DRV/r 800 mg/100 mg + FTC 200 mg / TDF 300 mg oder ABC 600 mg / 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | nicht erlaubte Vorbehandlung: ▪ HIV-1-Immuntherapievakzine ≤ 90 Tage vor Screening ▪ Immunmodulatoren, Radiotherapie, Chemotherapie ≤ 28 Tage vor Screening nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ erwartbarer Beginn einer Therapie gegen Hepatitis C |
| SINGLE | DTG 50 mg + ABC 600 mg / 3TC 300 mg + Placebo für EFV/FTC/TDF jeweils 1-mal/Tag oral | EFV 600 mg / FTC 200 mg / TDF 300 mg + Placebo für DTG + Placebo für ABC/3TC jeweils 1-mal/Tag oral | nicht erlaubte Vorbehandlung: ▪ HIV-1-Immuntherapievakzine ≤ 90 Tage vor Screening ▪ Immunmodulatoren, Radiotherapie, Chemotherapie ≤ 28 Tage vor Screening nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ weitere antiretrovirale Therapien ▪ CYP3A4-Induktoren, Inhibitoren von CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 sowie deren Isoenzyme und Wirkstoffe, die den Serumspiegel von DTG senken |
| SPRING-1 | DTG 50 mg + FTC 200 mg / TDF 300 mg oder ABC 600 mg / 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | EFV 600 mg + FTC 200 mg / TDF 300 mg oder ABC 600 mg / 3TC 300 mg jeweils 1-mal/Tag oral | nicht erlaubte Vorbehandlung: ▪ HIV-1-Immuntherapievakzine ≤ 90 Tage vor dem Screening ▪ Immunmodulatoren, Radiotherapie, Chemotherapie ≤ 28 Tage vor Screening nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ weitere antiretrovirale Therapie ▪ Arzneistoffe mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut, Midazolam, Cisaprid) |
| a: Bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-clearance zwischen 30 und 49 ml/min wurde die Gabe von FTC/TDF alle 2 Tage empfohlen. Bei einer Kreatinin-clearance ≤ 30 ml/min sollte FTC/TDF abgesetzt werden. | | | |
| 3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; CYP: Cytochrom P450; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RTV: Ritonavir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus | | | |

Studiendesign

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.

In der Studie 007 wurde in 2 Studienphasen DOR mit EFV, jeweils mit der festen Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat (FTC/TDF), verglichen. In Phase I (Dosisfindungsphase) der Studie wurde DOR in 4 Behandlungsarmen zunächst über 24 Wochen 1-mal täglich zu jeweils 25 mg, 50 mg, 100 mg oder 200 mg verabreicht, danach wurden alle Patientinnen und Patienten bis Woche 96 mit 100 mg DOR weiterbehandelt. In die vorliegende Bewertung gehen nur diejenigen Patientinnen und Patienten ein, denen entsprechend der Fachinformation [3] 100 mg DOR (N = 42) über 96 Wochen verabreicht wurde. In Phase I der Studie 007 erhielten 43 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit EFV + FTC/TDF. Nach Festlegung der DOR-Dosis wurden in Phase II der Studie weitere Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder DOR 100 mg (N = 66) oder EFV (N = 66), jeweils in Kombination mit FTC/TDF, über 96 Wochen erhielten. Somit wurden in der Studie 007 insgesamt 108 Patientinnen und Patienten mit DOR (100 mg) + FTC/TDF und 109 Patientinnen und Patienten mit EFV + FTC/TDF jeweils 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 randomisiert 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) randomisiert zugeteilt.

Eine Stratifizierung erfolgte in allen 3 Studien nach der HIV-1-RNA-Viruslast ($\leq 100\,000$ Kopien/ml, $> 100\,000$ Kopien/ml) zum Zeitpunkt des Screenings. In der Studie 018 wurde zusätzlich nach Sockeltherapie (FTC/TDF, ABC/3TC) und in der Studie 021 nach Hepatitis B- und / oder Hepatitis C-Koinfektion zum Zeitpunkt des Screenings (ja, nein) stratifiziert randomisiert.

Die Dosierung erfolgte in allen 3 Studien entsprechend den jeweiligen Fachinformationen [3-10]. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien zusätzlich zur Studienmedikation 1-mal täglich Placebo.

Gemäß Fachinformation soll DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nur angewendet werden, sofern keine Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI vorliegen [3]. In die Studien 018 und 021 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit

nachgewiesener Sensitivität gegenüber allen in der jeweiligen Studie eingesetzten Substanzen eingeschlossen. Laut Einschlusskriterien der Studie 007 wurde die Sensitivität gegenüber DOR nicht explizit überprüft, allerdings durften keine Resistenzen gegenüber FTC, TDF und / oder EFV vorliegen. Mit der Testung auf Resistenzen gegenüber EFV werden die häufigsten NNRTI-resistenzassoziierten Mutationen erfasst [11,12]. Zudem trat im Verlauf der Studie lediglich bei 1 Patientin bzw. Patient eine virologische Resistenz gegenüber DOR auf.

Der primäre Endpunkt der 3 Studien war das virologische Ansprechen zu Woche 24 (Studie 007) bzw. Woche 48 (Studien 018 und 021). Der Grenzwert für den primären Endpunkt lag in der Studie 007 bei 40 HIV-1-RNA-Kopien/ml und in den Studien 018 und 021 bei 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Für die Nutzenbewertung liegen jeweils Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten 48 Wochen und 96 Wochen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

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. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten durften zu Screening keinerlei Primärresistenzen aufweisen. 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 [13] 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.

In der Studie SPRING-1 wurde DTG in 3 Studienarmen zu jeweils 10 mg, 25 mg oder 50 mg 1-mal täglich verabreicht. In die vorliegende Nutzenbewertung gehen nur die Patientinnen und Patienten aus dem Studienarm ein, in dem entsprechend der Fachinformation [14] 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.

Eine Stratifizierung erfolgte in allen 3 Studien nach der HIV-1-RNA-Viruslast ($\leq 100\,000$ Kopien/ml, $> 100\,000$ Kopien/ml) zum Zeitpunkt des Screenings. In der Studie SINGLE wurde zudem nach Cluster-of-Differentiation-4(CD4)-Zellzahl (≤ 200 Zellen/ μl , > 200 Zellen/ μl) und in der Studie SPRING-1 nach Sockeltherapie (FTC/TDF, ABC/3TC) stratifiziert randomisiert.

Die Dosierung erfolgte in den Studien FLAMINGO und SINGLE sowie in den relevanten Behandlungsarmen der Studie SPRING-1 entsprechend den jeweiligen Fachinformationen [4-9,14]. Die Patientinnen und Patienten der Studie SINGLE erhielten zusätzlich zur Studienmedikation Placebo, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.

Der primäre Endpunkt der 3 Studien war das virologische Ansprechen mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 16 (SPRING-1) bzw. Woche 48 (FLAMINGO, SINGLE).

Für die Nutzenbewertung liegen jeweils Ergebnisse zu den Auswertungszeitpunkten 48 Wochen und 96 Wochen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen herangezogen.

Studienpopulation

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

| Studie Gruppe | N ^b | Alter [Jahre] MW (SD) | Geschlecht [w / m] % | Ethnie n (%) | | Therapie- abbruch zu Woche 96 n (%) |
|---|----------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|-------------------------|--|
| | | | | weiß | nicht weiß | |
| Studien mit DOR | | | | | | |
| 007 | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI | 108 | 37 (11) | 8 / 92 | 86 (79,6) | 22 (20,4) | k. A. ^c |
| EFV | 109 | 35 (9) | 6 / 94 | 87 (80,6) | 21 (19,4) | k. A. ^c |
| 018 | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI | 385 | 35 (11) | 17 / 83 | 280 (73,1) | 103 (26,9) | 91 (23,6) ^d |
| DRV/r + 2 NRTI | 384 | 36 (11) | 15 / 85 | 280 (73,1) | 103 (26,9) | 110 (28,6) ^d |
| 021 | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI | 368 | 34 (11) | 16 / 84 | 177 (48,6) | 187 (51,4) | 68 (18,5) ^d |
| EFV + 2 NRTI | 366 | 33 (10) | 15 / 85 | 170 (46,7) | 194 (53,3) | 88 (24,0) ^d |
| Studien mit DTG | | | | | | |
| FLAMINGO | | | | | | |
| DTG + 2 NRTI | 243 | 34 [18–67] ^e | 13 / 87 | 173 (71,5) | 68 (28,1) | 34 ^f (14,1) |
| DRV/r + 2 NRTI | 245 | 34 [19–67] ^e | 17 / 83 | 176 (72,7) | 66 (27,3) | 52 ^f (21,5) |
| SINGLE | | | | | | |
| DTG + 2 NRTI | 422 | 37 (11) | 16 / 84 | 284 (68,6) | 130 (31,4) ^g | 72 (17,4) |
| EFV + 2 NRTI | 422 | 36 (10) | 15 / 85 | 285 (68,0) | 133 (31,7) ^g | 109 (26,0) |
| SPRING-1 | | | | | | |
| DTG + 2 NRTI | 51 | 37 (9) | 12 / 88 | 38 (74,5) | 13 (25,5) | 5 (9,8) |
| EFV + 2 NRTI | 52 | 41 (11) | 12 / 88 | 43 (86,0) | 7 (14,0) | 10 (19,2) |
| <p>a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7</p> <p>b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung bekamen wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>c: 21 (19,4 %) Patientinnen und Patienten im DOR-Arm und 24 (22,0 %) im EFV-Arm haben die Studie abgebrochen.</p> <p>d: unklar, ob es sich um Therapie- oder Studienabbruch handelt</p> <p>e: Median [Min; Max]</p> <p>f: Angabe aus [15]; abweichende Angaben in [16]: DTG-Arm: n = 33; DRV-Arm: n = 54</p> <p>g: eigene Berechnung</p> <p>/r: geboostert mit Ritonavir; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p> | | | | | | |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn)– RCT, indirekter Vergleich:
DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

| Studie Gruppe | N ^b | HIV-Krankheitsstatus [CDC-Kategorie] | | | Ausgangsviruslast [HIV-1-RNA Kopien/ml] | | CD4-Zellzahl/ μ l zu Baseline [Zellen/ μ l] | |
|------------------------|----------------|---|---------------|----------|--|------------------------|--|-------------------------|
| | | n (%) | | | n (%) | | n (%) | |
| | | Asymptomatisch | Symptomatisch | AIDS | $\leq 100\ 000$ | $> 100\ 000$ | ≤ 200 | > 200 |
| Studien mit DOR | | | | | | | | |
| 007 | | | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI | 108 | k. A. | k. A. | 4 (3,7) | 70 (64,8) ^c | 38 (35,2) ^c | 7 (6,5) | 101 (93,5) |
| EFV + 2 NRTI | 109 | k. A. | k. A. | 7 (6,5) | 68 (63,0) ^c | 40 (37,0) ^c | 10 (9,3) | 98 (90,7) |
| 018 | | | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI | 385 | k. A. | k. A. | 12 (3,1) | 290 (75,7) ^c | 93 (24,3) ^c | 42 (11,0) | 341 (89,0) |
| DRV/r + 2 NRTI | 384 | k. A. | k. A. | 12 (3,1) | 289 (75,5) ^c | 94 (24,5) ^c | 67 (17,5) | 316 (82,5) |
| 021 | | | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI | 368 | k. A. | k. A. | 7 (1,9) | 275 (75,5) ^c | 89 (24,5) ^c | 44 (12,1) | 320 (87,9) |
| EFV + 2 NRTI | 366 | k. A. | k. A. | 9 (2,5) | 274 (75,3) ^c | 90 (24,7) ^c | 46 (12,6) | 318 (87,4) |
| Studien mit DTG | | | | | | | | |
| FLAMINGO | | | | | | | | |
| DTG + 2 NRTI | 243 | k. A. | k. A. | k. A. | 181 (74,8) | 61 (25,2) | 23 (9,5) | 219 (90,5) |
| DRV/r + 2 NRTI | 245 | k. A. | k. A. | k. A. | 181 (75,8) | 61 (25,2) | 24 (9,9) | 218 (90,1) |
| SINGLE | | | | | | | | |
| DTG + 2 NRTI | 422 | 342 (83) | 54 (13) | 18 (4) | 280 (68) | 134 (32) | 57 (13,8) ^d | 357 (86,2) ^d |
| EFV + 2 NRTI | 422 | 350 (84) | 52 (12) | 17 (4) | 288 (69) | 131 (31) | 62 (14,8) ^d | 357 (85,2) ^d |
| SPRING-1 | | | | | | | | |
| DTG + 2 NRTI | 51 | 41 (80) | 10 (20) | 0 (0) | 39 (76,5) | 12 (23,5) | 22 (43,1) | 29 (56,9) |
| EFV + 2 NRTI | 52 | 45 (90) | 4 (8) | 1 (2) | 39 (78,0) | 11 (22,0) | 26 (52,0) | 24 (48,0) |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn)– RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7

b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung bekamen wurden nicht berücksichtigt.

c: HIV-1-RNA Wert zum Screening (Stratifizierungsfaktor)

d: eigene Berechnung basierend auf Angaben für 414 vs. 419 Patientinnen und Patienten im Dolutegravir-Arm beziehungsweise im Efavirenz-Arm.

/r: geboostert mit Ritonavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den 6 Studien überwiegend ausbalanciert.

Es wurden in allen 6 Studien deutlich überwiegend Männer eingeschlossen und die Patientinnen und Patienten waren im Mittel über alle Behandlungsarme zwischen 33 und 41 Jahre alt. Zu der Studie FLAMINGO liegen nur Angaben zum medianen Alter (34 Jahre) vor. Mit Ausnahme der Studie 021, in der der Anteil Weißer und Nichtweißer ausgewogen war, war der Anteil Weißer in allen Studien deutlich höher als der der Nichtweißen. Die Viruslast lag bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn überwiegend bei $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml und die CD4-Zellzahl > 200 Zellen / μl . Für die Studie SPRING-1 liegen allerdings nur Angaben zum Trennwert 300 Zellen / μl vor. Hinsichtlich des HIV-Krankheitsstatus nach der Centers of Disease Control and Prevention(CDC)-Klassifikation liegen nicht für alle Studien Angaben zu den einzelnen Kategorien (asymptomatisch, symptomatisch, erworbenes Immundefektsyndrom [AIDS]) vor. In der Studie FLAMINGO war gemäß Einschlusskriterien der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen gemäß der CDC-Klasse C (AIDS-definierende Ereignisse) zu Screening nicht erlaubt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit AIDS zu Studienbeginn war in den übrigen Studien insgesamt niedrig und lag zwischen 0 % (DTG-Arm der Studie SPRING-1) und 6,5 % (EFV-Arm der Studie 007).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch lag in den Einzelstudien zwischen etwa 10 % (DTG-Arm der Studie SPRING-1) und etwa 29 % (DRV/r-Arm der Studie 018).

2.3.1.3 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 hinreichend ähnlich sind. Der Einfluss der sich teilweise unterscheidenden Sockeltherapien aus 2 NRTI (Studien 007, 021 [EFV-Arm], SINGLE: FTC/TDF; Studien 018, FLAMINGO, SPRING-1: FTC/TDF oder ABC/3TC; Studie 021 [DOR-Arm]: 3TC/TDF) auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird als vernachlässigbar angesehen.

Es bestehen zum Teil Unterschiede in geografischen Regionen, in denen die Studien durchgeführt wurden. Auf Basis der Angaben zur Ausgangsviruslast, CD4-Zellzahl und dem HIV-Krankheitsstatus nach CDC-Klassifikation ist allerdings davon auszugehen, dass sich die Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung nicht maßgeblich unterscheiden. Somit ist die Eignung der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

2.3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapie-naive Erwachsene

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| Studien mit DOR | | | | | | | |
| 007 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 018 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| 021 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Studien mit DTG | | | | | | | |
| FLAMINGO | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| SINGLE | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| SPRING-1 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| a: Für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7. DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus | | | | | | | |

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die 6 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich gegebenenfalls durch das offene Studiendesign der Studien FLAMINGO und SPRING-1 ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)
 - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2).

Die Auswertungen des pU zu spezifischen UEs sind unvollständig (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher insgesamt auf die Darstellung spezifischer UEs verzichtet. Davon unabhängig zeigt sich bei den vom pU vorgelegten Analysen zu spezifischen UEs in keinem Fall ein mehr als nur geringfügiger Effekt.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

| Studie | Endpunkte | | | | | | | |
|--|------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------|-------------------|-----------------|
| | Gesamtmortalität | AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) | Virologisches Ansprechen ^b | CD4-Zellzahl ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | spezifische UEs |
| Studien mit DOR | | | | | | | | |
| 007 | ja | nein ^c | ja | ja | nein ^c | ja | ja | ja |
| 018 | ja | ja | ja | ja | nein ^c | ja | ja | ja |
| 021 | ja | ja | ja | ja | nein ^c | ja | ja | ja |
| Studien mit DTG | | | | | | | | |
| FLAMINGO | ja | nein ^d | ja | ja | nein ^c | ja | ja | ja |
| SINGLE | ja | ja | ja | ja | nein ^c | ja | ja | ja |
| SPRING-1 | ja | ja | ja | ja | nein ^c | ja | ja | ja |
| <p>a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7. b: Das virologische Ansprechen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus bzw. in Studie SPRING-1 gemäß TLOVR) sowie die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt. c: Endpunkt nicht erhoben d: Es liegen keine Daten zu Woche 96 vor. AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | | | | |

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

| Studie | Endpunkte | | | | | | | |
|--|------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|------|-------------------|-----------------|
| | Gesamtmortalität | AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) | Virologisches Ansprechen ^b | CD4-Zellzahl ^b | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | spezifische UEs |
| Studien mit DOR | | | | | | | | |
| 007 | N | - ^c | N | H ^d | - ^c | N | N | - ^e |
| 018 | N | N | N | H ^d | - ^c | N | N | - ^e |
| 021 | N | N | N | H ^d | - ^c | N | N | - ^e |
| Studien mit DTG | | | | | | | | |
| FLAMINGO | N | - ^f | N | N | - ^c | N | H ^g | - ^e |
| SINGLE | N | N | N | N | - ^c | N | N | - ^e |
| SPRING-1 | N | N | N | H ^h | - ^c | N | H ^g | - ^e |
| <p>a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7 b: Das virologische Ansprechen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus bzw. in Studie SPRING-1 gemäß TLOVR) sowie die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt. c: Endpunkt nicht erhoben d: ITT-Prinzip verletzt: Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten > 10 % e: Auswertungen zu spezifischen UEs unvollständig, siehe Abschnitt 2.6.5.3.2 f: Zu diesem Endpunkt liegen keine Daten vor. g: subjektiv berichteter Endpunkt in offener Studie h: ITT-Prinzip verletzt: Anteil fehlender Werte in den Behandlungsarmen 10 % bzw. 22 %</p> <p>AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; H: hoch; N: niedrig; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | | | | | | | |

In den Studien 007, 018 und 021 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte mit Ausnahme der CD4-Zellzahl als niedrig eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur CD4-Zellzahl ergibt sich jeweils aus der Verletzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips durch einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), der nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle von ihm als relevant eingestuften Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

In der Studie FLAMINGO wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die verfügbaren Ergebnisse mit Ausnahme des Nebenwirkungsendpunkts Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich aus dem offenen Studiendesign. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In der Studie SINGLE wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte in Übereinstimmung mit dem pU für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

In der Studie SPRING-1 wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Versagen und SUEs das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt CD4-Zellzahl wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips durch einen hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte in den Behandlungsarmen von 10 % bzw. 22 % als hoch eingestuft [13]. Für den Nebenwirkungsendpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial ist in der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung begründet. Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt CD4-Zellzahl ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von DOR mit DTG, jeweils in Kombination mit 2 NRTI, bei HIV-1-infizierten therapie-naiven Erwachsenen zusammen. Sofern Ergebnisse aus beiden indirekten Vergleichen über die Brückenkomparatoren EFV und DRV/r vorliegen, werden diese metaanalytisch zusammengefasst. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.1. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Tabellen zu häufigen UEs sind in Anhang A.2 dargestellt. Eine Darstellung der häufigen SUEs und Abbrüche wegen UEs in der Studie 007 war auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapienaive Erwachsene

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie | DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI | | EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI | | Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamt mortalität | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| 007 | 108 | 0 (0) | 108 | 0 (0) | – |
| 021 | 364 | 0 (0) | 364 | 2 (0,5) | 0,20 [0,01; 4,15]; 0,298 |
| DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| SINGLE | 414 | 0 (0) | 419 | 2 (0,5) | 0,20 [0,01; 4,20]; k. A. |
| SPRING-1 | 51 | 1 (2,0) | 50 | 0 (0) | 2,94 [0,12; 70,53]; k. A. |
| Gesamt ^c | | | | | 0,67 [0,11; 3,99]; 0,655 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^d: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | |
| 0,30 [0,01; 10,18]; 0,504 | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| 018 | 383 | 3 (0,8) | 383 | 1 (0,3) | 3,00 [0,31; 28,71] ^e ; 0,378 ^f |
| DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| FLAMINGO | 242 | 1 (0,4) | 242 | 0 (0) | 3,00 [0,12; 73,28] ^e ; 0,410 ^f |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^g: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | |
| 1,00 [0,02; 50,07]; > 0,999 | | | | | |
| indirekter Vergleich (gesamt)^h: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | |
| 0,51 [0,04; 6,81]; 0,610 | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTIa vs. DTG + 2 NRTIa, therapienaive Erwachsene

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie | DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI | | EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI | | Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Morbidität | | | | | |
| AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| 007 | Endpunkt nicht erhoben | | | | |
| 021 | 364 | 0 (0) | 364 | 2 (0,6) | 0,20 [0,01; 4,15] ^e ; 0,170 ^f |
| DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| SINGLE | 414 | 5 (1,2) | 419 | 5 (1,2) | 1,01 [0,30; 3,47] ^e ; k. A. |
| SPRING-1 | 51 | 1 (2,0) | 50 | 0 (0) | 2,94 [0,12; 70,56] ^e ; k. A. |
| Gesamt ⁱ | | | | | 1,19 [0,38; 3,68]; 0,763 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^g: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| 018 | 383 | 0 (0) | 383 | 6 (1,6) | 0,08 [0,00; 1,36] ^e ; 0,015 ^f |
| DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| FLAMINGO | k. A. ^j | | k. A. ^j | | k. A. |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTIa vs. DTG + 2 NRTIa, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie | DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI | | EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI | | Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|---|---|--|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| | Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ^k | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| 007 | 108 | 82 (75,9) | 108 | 82 (75,9) | 1,00 [0,86; 1,16]; k. A. |
| 021 | 364 | 282 (77,5) | 364 | 268 (73,6) | 1,05 [0,97; 1,14]; 0,228 |
| Gesamt ^c | | | | | 1,04 [0,97; 1,12]; 0,289 |
| DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| SINGLE | 414 | 319 (77,1) | 419 | 293 (69,9) | 1,10 [1,02; 1,20]; k. A. |
| SPRING-1 | 51 | 45 (88,2) | 50 | 36 (72,0) | 1,23 [1,003; 1,50]; k. A. |
| Gesamt ^c | | | | | 1,12 [1,03; 1,20]; 0,005 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^d: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 0,93 [0,84; 1,04]; 0,190 |
| DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| 018 | 379 | 277 (73,1) | 376 | 248 (66,0) | 1,11 [1,01; 1,22]; 0,034 |
| DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| FLAMINGO | 242 | 194 (80,2) | 242 | 164 (67,8) | 1,18 [1,06; 1,32]; 0,002 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^d: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 0,94 [0,81; 1,08]; 0,371 |
| indirekter Vergleich (gesamt)^h: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 0,93 [0,86; 1,02]; 0,116 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Endpunkt nicht erhoben | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTIa vs. DTG + 2 NRTIa, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie | DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI | | EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI | | Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| | Nebenwirkungen | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| 007 | 108 | 97 (89,8) | 108 | 104 (96,3) | – |
| 021 | 364 | 321 (88,2) | 364 | 339 (93,1) | – |
| DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| SINGLE | 414 | 376 (90,8) | 419 | 394 (94,0) | – |
| SPRING-1 | 51 | 46 (90,2) | 50 | 46 (92,0) | – |
| DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| 018 | 383 | 324 (84,6) | 383 | 317 (82,8) | – |
| DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| FLAMINGO | 242 | 222 (91,7) | 242 | 217 (89,7) | – |
| SUEs | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| 007 | 108 | 11 (10,2) | 108 | 13 (12,0) | 0,85 [0,40; 1,80]; k. A. |
| 021 | 364 | 21 (5,8) | 364 | 30 (8,2) | 0,70 [0,41; 1,20]; 0,194 |
| Gesamt ^c | | | | | 0,74 [0,48; 1,15]; 0,187 |
| DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| SINGLE | 414 | 44 (10,6) | 419 | 50 ^l (11,9) | 0,89 [0,61; 1,30]; k. A. |
| SPRING-1 | 51 | 7 (13,7) | 50 | 7 (14,0) | 0,98 [0,37; 2,59]; k. A. |
| Gesamt ^c | | | | | 0,90 [0,63; 1,29]; 0,569 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^d: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 0,83 [0,47; 1,45]; 0,505 |
| DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| 018 | 383 | 27 (7,0) | 383 | 33 (8,6) | 0,82 [0,50; 1,33]; 0,421 |
| DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| FLAMINGO | 242 | 36 (14,9) | 242 | 21 (8,7) | 1,71 [1,03; 2,85]; 0,038 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^d: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 0,48 [0,24; 0,97]; 0,040 |
| indirekter Vergleich (gesamt)^h: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 0,67 [0,43; 1,04]; 0,072 |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTIa vs. DTG + 2 NRTIa, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie | DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI | | EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI | | Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| | Abbruch wegen UEs | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| 007 | 108 | 5 (4,6) | 108 | 11 (10,2) | 0,45 [0,16; 1,26]; k. A. |
| 021 | 364 | 11 (3,0) | 364 | 27 (7,4) | 0,41 [0,21; 0,81]; 0,010 |
| Gesamt ^c | | | | | 0,42 [0,24; 0,74]; 0,003 |
| DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | |
| SINGLE | 414 | 14 (3,4) | 419 | 52 (12,4) | 0,27 [0,15; 0,48]; k. A. |
| SPRING-1 | 51 | 2 (3,9) | 50 | 5 (10,0) | 0,39 [0,08; 1,93]; k. A. |
| Gesamt ^c | | | | | 0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^d: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 1,49 [0,68; 3,26]; 0,322 |
| DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| 018 | 383 | 6 (1,6) | 383 | 13 (3,4) | 0,46 [0,18; 1,20]; 0,113 |
| DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI | | | | | |
| FLAMINGO | 242 | 7 (2,9) | 242 | 15 (6,2) | 0,47 [0,19; 1,12]; 0,089 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^d: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 0,99 [0,27; 3,63]; 0,987 |
| indirekter Vergleich (gesamt)^h: | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | 1,34 [0,68; 2,61]; 0,397 |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTIa vs. DTG + 2 NRTIa, therapienaive Erwachsene (Fortsetzung)

| |
|--|
| <p>a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7</p> <p>b: soweit nicht anders angegeben: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>c: Metaanalyse aus Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)</p> <p>d: indirekter Vergleich nach Bucher [17]</p> <p>e: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])</p> <p>g: eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [17]</p> <p>h: eigene Berechnung, Poolen der indirekten Vergleiche, Modell mit festem Effekt (inverse Varianz)</p> <p>i: eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)</p> <p>j: Laut [16] kam es bis Woche 48 bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten zu einer HIV-1-assoziierten Progression (Änderung der Symptomatik zu CDC-Klasse C-Ereignis, neu aufgetretenes Ereignis entsprechend CDC-Klasse C oder Tod)</p> <p>k: Auswertung gemäß Snapshot-Algorithmus (Studien 007, 018, 021, SINGLE, FLAMINGO) bzw. TLOVR (Studie SPRING-1)</p> <p>l: Angabe aus Modul 4 A; es besteht eine Diskrepanz zu Angaben in der Dossierbewertung A14-08 Dolutegravir [13], siehe Anhang A.2. Diese hat allerdings keine Auswirkung auf das Gesamtergebnis.</p> <p>/r: geboostert mit Ritonavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |
|--|

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: DOR + 2 NRTI^a vs. DTG + 2 NRTI^a, therapie-naive Erwachsene

| Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie | DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI | | | EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI | | | Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert |
|--|-----------------------------------|--|---|-------------------------------------|--|---|--|
| | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studienende MW [95 %-KI] ^c | N ^b | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studienende MW [95 %-KI] ^c | |
| Morbidity | | | | | | | |
| Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/ μ l | | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | | | |
| 007 | 95 | 435,6 (k. A.) | 259,2 [220,0; 298,3] | 93 | 455,9 (k. A.) | 263,6 [218,1; 309,1] | -4,4 [-64,0; 55,1]; k. A. |
| 021 | 337 | 435,9 (k. A.) | 237,7 [214,9; 260,6] | 311 | 413,5 (k. A.) | 223,0 [198,4; 247,6] | 14,7 [-18,7; 48,2]; k. A. |
| Gesamt ^d | | | | | | | 10,1 [-19,0; 39,3]; 0,497 |
| DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI | | | | | | | |
| SINGLE | 414 | 349 (158,2) | 324 (205,7) ^e | 419 | 351 (157,5) | 286 (196,0) ^e | 43,95 [14,34; 73,55] ^f ; k. A. |
| SPRING-1 | 51 | 327 (122,3) | 338 (162,6) ^e | 50 | 328 (106,5) | 321 (218,9) ^e | 17,0 [-65,5; 99,5]; k. A. |
| Gesamt ^g | | | | | | | 40,79 [12,98; 68,61]; 0,004 |
| indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^h: | | | | | | | |
| DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI | | | | | | | |
| | | | | | | | -30,67 [-70,97; 9,63]; 0,136 |
| DOR + 2 NRTI vs. DRV/r | | | | | | | |
| 018 | 342 | 429,6 (k. A.) | 224,1 [200,8; 247,4] | 327 | 405,0 (k. A.) | 206,7 [184,9; 228,5] | 17,4 [-14,5; 49,3]; k. A. |
| DTG + 2 NRTI vs. DRV/r | | | | | | | |
| FLAMINGO | 242 | 390 [290; 500] ⁱ | 260 [185; 400] ⁱ | 242 | 400 [300; 530] ⁱ | 250 [130; 400] ⁱ | k. A. |
| a: für die Kombinationspartner in den Einzelstudien siehe Tabelle 7 | | | | | | | |
| b: Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. | | | | | | | |
| c: Fehlende Werte wurde mithilfe des Observed failure-Ansatzes ersetzt (Ausgangswert übertragen für Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Wirksamkeit die Behandlung abbrachen und Ausschluss von sonstigen Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten). | | | | | | | |
| d: Modell mit festem Effekt | | | | | | | |
| e: Werte zu Studienende, MW (SD) | | | | | | | |
| f: Differenz adjustierter Mittelwerte [95 %-KI] aus MMRM-Modell | | | | | | | |
| g: Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird (entspricht bei vorliegender homogener Datenlage [$I^2 = 0$] im Wesentlichen einem Modell mit festem Effekt [inverse Varianz]) | | | | | | | |
| h: indirekter Vergleich nach Bucher [17] | | | | | | | |
| i: Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil] | | | | | | | |
| CD4: Cluster of Differentiation 4; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus | | | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Daten aus den beiden adjustierten indirekten Vergleichen können bei metaanalytischer Zusammenfassung der indirekten Vergleiche maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die beiden indirekten Vergleiche nicht metaanalytisch zusammenfasst.

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse zu Woche 96 eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der zwar neben den Ergebnissen zu Woche 96 auch die zu Woche 48 darstellt, zur Bewertung des Zusatznutzens aber ebenfalls die 96-Wochen-Daten heranzieht.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs 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 höheren oder geringeren Schaden von DOR + 2 NRTI gegenüber DTG + 2 NRTI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator DRV/r einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von DOR + 2 NRTI gegenüber DTG + 2 NRTI ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs 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 höheren oder geringeren Schaden von DOR + 2 NRTI gegenüber DTG + 2 NRTI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, HIV-1-RNA-Ausgangsviruslast und Ethnie relevant. Auf Basis der vorliegenden Daten ist die Durchführung von Subgruppenanalysen für den adjustierten indirekten Vergleich allerdings nicht möglich. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.4.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI

| Endpunktkategorie Endpunkt | DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p- Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes ^b |
|---|---|--|
| Mortalität | | |
| Gesamt mortalität ^c | 0–0,8 % vs. 0–2,0 % RR: 0,51 [0,04; 6,81]; p = 0,610 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) ^d | 0 % vs. 1,2–2,0 % RR: 0,17 [0,01; 4,28]; p = 0,280 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| ergänzend dargestellt: | | |
| virologisches Ansprechen ^c | 73,1–77,5 % vs. 77,1–88,2 % RR: 0,93 [0,86; 1,02]; p = 0,116 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| CD4-Zellzahl / µl ^d | MW: 237,2–259,2 vs. 324–338 MD: –30,67 [–70,97; 9,63]; p = 0,136 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Endpunkt wurde nicht erhoben | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs ^c | 5,8–10,2 % vs. 10,6–14,9 % RR: 0,67 [0,43; 1,04]; p = 0,072 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs ^c | 1,6–4,6 % vs. 2,9–3,9 % RR: 1,34 [0,68; 2,61]; p = 0,397 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| <p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren EFV und DRV/r metaanalytisch zusammengefasst d: indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV /r: geboostert mit Ritonavir; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | |

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von DOR + 2 NRTI im Vergleich zu DTG + 2 NRTI

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|------------------|
| – | – |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkte dieser Kategorie wurden nicht erhoben | |
| DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor | |

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für DOR + 2 NRTI im Vergleich zu DTG + 2 NRTI.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte² Erwachsene kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR + 2 NRTI im Vergleich mit DTG + 2 NRTI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für HIV-1-infizierte therapienaive Erwachsene einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

007

Merck Sharp & Dohme. Multicenter, double-blind, randomized, 2-part, dose ranging study to compare the safety, and antiretroviral activity of MK-1439 plus TRUVADA versus efavirenz plus TRUVADA in antiretroviral treatment-naïve, HIV-1 infected patients: study MK-1439-007; study protocol amendment 07 [unveröffentlicht]. 2012.

Merck Sharp & Dohme. Multicenter, double-blind, randomized, 2-part, dose ranging study to compare the safety, and antiretroviral activity of MK-1439 plus TRUVADA versus efavirenz plus TRUVADA in antiretroviral treatment-naïve, HIV-1 infected patients: study MK-1439-007; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Merck Sharp & Dohme. A dose-ranging study to compare doravirine (MK-1439) plus TRUVADA versus efavirenz plus TRUVADA in human immunodeficiency virus (HIV)-1 Infected participants (MK-1439-007): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.08.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01632345>.

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

Merck Sharp & Dohme. A dose-ranging study to compare doravirine (MK-1439) plus TRUVADA versus efavirenz plus TRUVADA in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infected participants (MK-1439-007): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.08.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01632345>.

Merck Sharp & Dohme. Multicenter, double-blind, randomized, 2-part, dose ranging study to compare the safety, and antiretroviral activity of MK-1439 Plus TRUVADA versus efavirenz plus TRUVADA in antiretroviral treatment-naïve, HIV-1 infected patients [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001573-93.

Merck Sharp & Dohme. Multicenter, double-blind, randomized, 2-part, dose ranging study to compare the safety, and antiretroviral activity of MK-1439 plus TRUVADA versus efavirenz plus TRUVADA in antiretroviral treatment-naïve, HIV-1 infected patients: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.04.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001573-93/results>.

018

Merck Sharp & Dohme. A phase 3 multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of doravirine (MK-1439) 100 mg once daily versus darunavir 800 mg once daily plus ritonavir 100 mg once daily, each in combination with TRUVADA or EPZICOM/KIVEXA, in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: study MK-1439-018; study protocol amendment 01 [unveröffentlicht]. 2015.

Merck Sharp & Dohme. A phase 3 multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of doravirine (MK-1439) 100 mg once daily versus darunavir 800 mg once daily plus ritonavir 100 mg once daily, each in combination with TRUVADA or EPZICOM/ KIVEXA, in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: study MK-1439-018; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of doravirine (MK-1439) in participants with human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02275780>.

Merck Sharp & Dohme. Safety and efficacy of doravirine (MK-1439) in participants with human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) (MK-1439-018): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02275780>.

Merck Sharp & Dohme. A phase 3 multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of doravirine (MK-1439) 100 mg once daily versus darunavir 800 mg once daily plus ritonavir 100 mg once daily, each in combination with TRUVADA or EPZICOM/KIVEXA, in treatment-naïve HIV-1 infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001127-69.

Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5(5): e211-e220.

021

Merck Sharp & Dohme. A phase III multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of MK-1439A once-daily versus ATRIPLA once-daily in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: study MK-1439A-021; study protocol amendment 04 [unveröffentlicht]. 2016.

Merck Sharp & Dohme. Active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of MK-1439A once-daily versus ATRIPLA once-daily in treatment-naïve HIV-1 infected subjects: study MK-1439A-021; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. Comparison of MK-1439A and ATRIPLA in treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected participants (MK-1439A-021): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.01.2019 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02403674>.

Merck Sharp & Dohme. Comparison of MK-1439A and ATRIPLA in treatment-naïve human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected participants (MK-1439A-021): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.01.2019 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02403674>.

Merck Sharp & Dohme. A phase III multicenter, double-blind, randomized, active comparator-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of MK-1439A once-daily versus ATRIPLA once-daily in treatment-naïve HIV-1 infected subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003382-17.

Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O et al. Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve adults with human immunodeficiency virus-1 infection: week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68(4): 535-544.

FLAMINGO

Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383(9936): 2222-2231.

Molina JM, Clotet B, Van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2(4): e127-e136.

ViiV Healthcare. A phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86.

ViiV Healthcare. Dolutegravir compared to darunavir/ritonavir, each in combination with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in ART-naïve subjects (FLAMINGO): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449929>.

ViiV Healthcare. Dolutegravir compared to darunavir/ritonavir, each in combination with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in ART-naïve subjects (FLAMINGO): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01449929>.

ViiV Healthcare. A phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each administered with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral naïve adult subjects: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 30.12.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003629-86/results>.

SINGLE

ViiV Healthcare. A trial comparing GSK1349572 50mg plus abacavir/lamivudine once daily to Atripla (also called The SINGLE Trial): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01263015>.

ViiV Healthcare. A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.08.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020983-39/results>.

ViiV Healthcare. A trial comparing GSK1349572 50mg plus Abacavir/Lamivudine once daily to Atripla (also called The SINGLE Trial): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.04.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01263015>.

ViiV Healthcare, GlaxoSmithKline. Protocol for: "Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013;369:1807-18" [online]. 23.07.2013 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215541/suppl_file/nejmoa1215541_protocol.pdf.

ViiV Healthcare UK. A phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39.

Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70(5): 515-519.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2013; 369(19): 1807-1818.

SPRING-1

Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. AIDS 2013; 27(11): 1771-1778.

Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. Lancet Infect Dis 2012; 12(2): 111-118.

ViiV Healthcare. A dose ranging trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 infected, therapy naive subjects (ING112276): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00951015>.

ViiV Healthcare. A phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 30.12.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010269-21/results>.

ViiV Healthcare. A dose ranging trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 infected, therapy naïve subjects (ING112276): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00951015>.

ViiV Healthcare UK. A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21.

2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu DOR (Stand zum 17.10.2018)
- bibliografische Recherche zu DOR (letzte Suche am 17.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu DOR (letzte Suche am 17.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu DOR (letzte Suche am 05.02.2019)

Der pU hat in seinem Dossier keine relevante Studie zur Fragestellung 2 vorgelegt. Auch durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen legt der pU keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen³ keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der für diese Patientengruppe keinen Zusatznutzen beansprucht.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU wählt für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) aus den Alternativen des G-BA DTG + 2 NRTI als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) benennt er als zweckmäßige Vergleichstherapie 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. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage von RCTs erfolgen.

Einschlusskriterien

Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU zwischen den Teilpopulationen der therapienaiven und der vorbehandelten Erwachsenen. Die Teilpopulation der therapienaiven Erwachsenen entspricht der Fragestellung 1, die Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Den beiden Teilpopulationen stellt der pU jeweils die in Abschnitt 2.2 dargestellte zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapie gegenüber. Dabei wählt der pU für therapienaive Erwachsene aus den Alternativen des G-BA DTG + 2 NRTI als zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.6.1).

Der pU gibt an, für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 zunächst nach RCTs mit einem direkten Vergleich von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu suchen. Sollten keine geeigneten Studien identifiziert werden, sollte die Informationsbeschaffung für Studien, die für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs verwendet werden können, erweitert werden.

Die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien sind sowohl für direkt vergleichende Studien als auch für solche, die einen adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen sollen, weitgehend sachgerecht. Für die Teilpopulation der therapie-naiven Erwachsenen beschränkt der pU das Einschlusskriterium zu Vergleichsinterventionen sowohl für einen direkten als auch einen indirekten Vergleich auf die von ihm gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI. Für die Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen benennt der pU als Einschlusskriterium für Studien für einen indirekten Vergleich DTG + 2 NRTI als Prüfintervention. Dies entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte Erwachsene, die eine individuelle antiretrovirale Therapie vorsieht (siehe Tabelle 4). Dies bleibt für die Nutzenbewertung jedoch ohne Konsequenz, da der pU für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) keine Daten vorlegt (siehe Abschnitt 2.4).

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.5.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suchstrategien im ICTRP Search Portal wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention in der Basissuche [20].

Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (NCT02403674) zu der für die Nutzenbewertung relevanten Studie MK-1439A-021 über das ICTRP Search Portal nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat zu Fragestellung 1 für DOR gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

Zu Fragestellung 2 hat der pU keine Informationsbeschaffung für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu DTG durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu DTG durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu DOR findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu Fragestellung 1 für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Die Informationsbeschaffung des pU zu DTG ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Fragestellung 1 eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

2.6.3.2 Studienpool

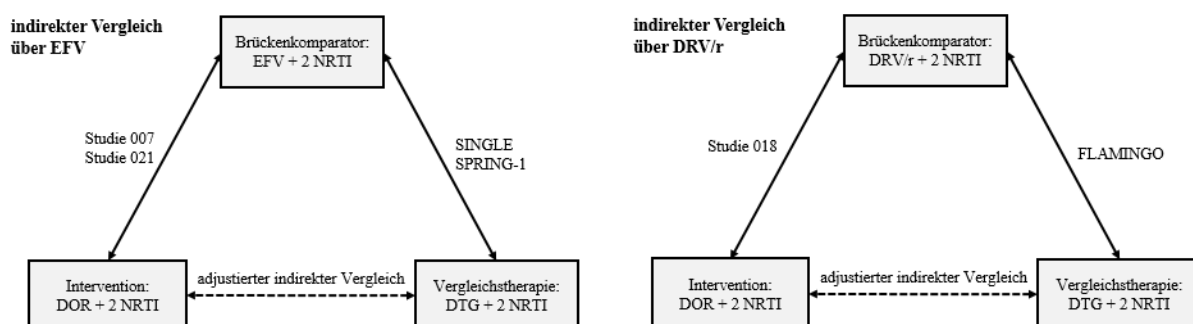
Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies gilt für beide Fragestellungen.

Indirekte Vergleiche

Für Fragestellung 1 zieht der pU 2 adjustierte indirekte Vergleiche über die Brückenkomparatoren EFV und DRV/r, jeweils in Kombination mit 2 NRTI, heran und schließt in seinen Studienpool 6 RCTs ein. Die vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche sind in Abbildung 2 schematisch dargestellt.



DOR: Doravirin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; /r: geboostert mit Ritonavir

Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen DOR und DTG

Zu DOR schließt der pU die Studien 007 und 021 zum Vergleich von DOR + 2 NRTI mit EFV + 2 NRTI ein. Weiterhin umfasst der Studienpool zur Intervention die Studie 018, die DOR + 2 NRTI mit DRV/r + 2 NRTI vergleicht. Die 3 Studien sind grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI geeignet.

Zu DTG identifiziert der pU die Studie FLAMINGO, die DTG + 2 NRTI mit DRV/r + 2 NRTI vergleicht, sowie die Studien SINGLE und SPRING-1 zum Vergleich von DTG + 2 NRTI mit EFV + 2 NRTI. Die Studien sind grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber DTG + 2 NRTI geeignet.

Die vom pU vorgelegten Studien werden als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen. Zudem wurden keine weiteren relevanten Studien für den indirekten Vergleich identifiziert (siehe Abschnitt 2.3.1). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt. Abweichend vom Vorgehen des pU werden die indirekten Vergleiche über die beiden Brückenkomparatoren EFV und DRV/r, sofern möglich, metaanalytisch zusammengefasst.

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

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine direkten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln herangezogen.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Folgenden werden, wenn nicht anders angegeben, nur die Ergebnisse zu Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) kommentiert, da für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene) keine Daten vorliegen.

2.6.5.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5, 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich mit DTG + 2 NRTI 2 adjustierte indirekte Vergleiche vor. Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien 007, 018, 021, FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 gemäß den Anforderungen des Consolidated-

Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flowchart vorzunehmen. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben.

Bei den Studien 007 und SPRING-1 handelt es sich um Dosisfindungsstudien, die unterschiedliche Dosierungen von DOR (Studie 007) bzw. DTG (SPRING-1) untersuchten. Der pU schließt jeweils nur die Teilpopulationen in den adjustierten indirekten Vergleich ein, die DOR bzw. DTG in der zugelassenen Dosierung erhielten.

Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Bewertung.

Population

Der pU führt demografische und krankheitsspezifische Merkmale auf, mit denen er die Studienpopulationen der von ihm eingeschlossenen Studien beschreibt. Die gewählten Merkmale gewährleisten eine hinreichende Charakterisierung der Studienpopulationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU sieht in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2.1) die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie der von ihm beschriebenen Patientencharakteristika als gegeben an. Zudem entsprechen die Dosierungen der in den Studien eingesetzten Wirkstoffe den jeweiligen Fachinformationen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist für alle Studien, die in den indirekten Vergleichen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1) berücksichtigt werden, vollständig und

nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, AIDS-definierende Ereignisse und virologisches Ansprechen wird für alle Studien in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunktes CD4-Zellzahl wird für die Studien 007, 018 und 021 aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten von > 10 % als hoch bewertet. Das Verzerrungspotenzial in der Studie SPRING-1 wird aufgrund des hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Anteils fehlender Werte von 10 % bzw. 22 % ebenfalls als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunktes wird für die Studien FLAMINGO und SINGLE als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der bei allen Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt annimmt.

Das Ergebnis des Endpunktes SUEs wird in allen Studien als niedrig verzerrt eingeschätzt. Die Ergebnisse des Endpunktes Abbruch wegen UEs werden in den offenen Studien FLAMINGO und SPRING-1 aufgrund ihrer potenziell subjektiven Berichterstattung als hoch verzerrt, in allen anderen Studien als niedrig verzerrt eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine spezifischen UEs herangezogen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). Eine Kommentierung des Verzerrungspotenzials zu diesen Endpunkten entfällt daher.

2.6.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

2.6.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU verwendet zur Auswertung stetiger Endpunkte die Mittelwertdifferenz (MD) und zur Auswertung binärer Endpunkte das relative Risiko (RR) als Effektmaß. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm der Anteil aufgetretener Ereignisse 1 % und weniger beträgt, berichtet der pU das Peto Odds Ratio (Peto-OR). Das Peto-OR bietet nur in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [21] wird das Peto-OR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) nur dann als Schätzer für das relative Risiko verwendet, wenn das beobachtete Peto-OR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken liegt. Da diese Situation nicht

vorlag, wurden das RR und das zugehörige Konfidenzintervall (KI) selbst berechnet. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Effektschätzung und das zugehörige KI eine Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen angewendet.

Metaanalysen

Der pU zieht zur metaanalytischen Analyse binärer Endpunkte ein Modell mit festem Effekt nach Mantel-Haenszel heran. Die Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse nimmt der pU anhand des Maßes I^2 und des Q-Tests auf Heterogenität vor. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,05$ für Heterogenitätstest), werden die Effektschätzer aus den Studien sowie der gepoolte Effekt inklusive KI mittels Forest Plots grafisch dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität ($p < 0,05$) wird untersucht, ob methodische oder klinische Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären können. Ist dies nicht der Fall, und zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, werden die Einzelstudienergebnisse mithilfe von Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst und als Forest Plots grafisch dargestellt. Dieses Vorgehen ist im Wesentlichen sachgerecht. Der pU beschreibt jedoch nicht, welche Methodik er zur Durchführung von Metaanalysen mit zufälligen Effekten heranzieht und wie das Vorgehen bei heterogener Datenlage und nicht deutlichen und gleichgerichteten Effekten bzw. bei Vorliegen sehr weniger (im konkreten Fall nur 2) Studien ist. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden, sofern notwendig, eigene Metaanalysen nach den allgemeinen Methoden des IQWiG [19] durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden. Eine Begründung wird hierfür nicht gegeben.

Indirekte Vergleiche

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde. Die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [17]. Der pU führt indirekte Vergleiche über 2 verschiedene Brückenkomparatoren (EFV, DRV/r) durch. Die Durchführung der indirekten Vergleiche ist ausreichend präzise formuliert. Die Methodik ist weitgehend sachgerecht. Allerdings versäumt der pU, die resultierenden Effektschätzungen aus den beiden indirekten Vergleichen über verschiedene Brückenkomparatoren in geeigneter Weise zusammenzufassen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Effektschätzungen aus den beiden indirekten Vergleichen gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG [19] metaanalytisch zusammengefasst. Eine alternative Vorgehensweise ist die Durchführung einer geeigneten Netzwerk-Metaanalyse [22]. Eine beispielhaft durchgeführte eigene Netzwerk-Metaanalyse für den Endpunkt SUEs ergab identische Ergebnisse wie die gepoolte Schätzung der Effektschätzungen aus den beiden indirekten Vergleichen über verschiedene Brückenkomparatoren.

Die Untersuchung der zentralen Annahme der Ähnlichkeit ist im Wesentlichen ausreichend beschrieben und sachgerecht. Zur Überprüfung der Homogenitätsannahme, d. h. dem Umgang mit potenziell heterogenen Effektschätzern bei paarweisen Vergleichen im Rahmen indirekter Vergleiche, äußert sich der pU nicht explizit. Er beschreibt jedoch das Vorgehen zur Untersuchung von Heterogenität im Rahmen von Metaanalysen (siehe vorangehenden Abschnitt zu Metaanalysen). Der pU merkt richtig an, dass eine Überprüfung der Konsistenz zwischen direkten und indirekten Vergleichen nicht möglich sei. Er adressiert jedoch nicht die Möglichkeit einer Konsistenzprüfung basierend auf indirekten Schätzern über unterschiedliche Brückenkomparatoren.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, bei denen eine valide Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme durchgeführt wurde, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Für Endpunkte, bei denen indirekte Vergleiche über 2 Brückenkomparatoren vorliegen und somit eine Konsistenzprüfung möglich ist, können maximal Hinweise, in allen anderen Fällen maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Sensitivitätsanalysen

Der pU macht keine Angaben zu Sensitivitätsanalysen im Rahmen von indirekten Vergleichen.

Subgruppen

Der pU erachtet es in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 als sinnvoll, Subgruppenanalysen ebenfalls auf Basis der indirekten Vergleiche durchzuführen. Zur Beschreibung der Methodik siehe Abschnitt 2.6.5.3.4. Zur Identifizierung möglicher Effektmofifikatoren fordert der pU darüber hinaus, dass die Operationalisierung der verfügbaren Subgruppenergebnisse über die Studien hinweg gleich ist, und dass die zugrunde liegende Datenbasis für Subgruppen derjenigen der Gesamtauswertungen entspricht. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

2.6.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers. Die Kommentierung bezieht sich in diesem Abschnitt nur auf Fragestellung 1, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten vorlegt (siehe Abschnitt 2.4).

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der Endpunkt wurde in den Studien 007, 018, 021, FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 jeweils als Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten bis Woche 48 bzw. Woche 96 ausgewertet.

Morbidität

- AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C): eingeschlossen

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. In allen eingeschlossenen Studien erfolgte die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen über die CDC-Klassifikation [23]. Laut der CDC-Klassifikation setzen sich die Klasse-C-Ereignisse (HIV-Infektion im Stadium AIDS) hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z. B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z. B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) bildet insgesamt das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab und ermöglicht die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen. Der Endpunkt ist damit unmittelbar patientenrelevant und wird eingeschlossen.

- virologisches Ansprechen (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml): eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Für die indirekten Vergleiche legt der pU mit Ausnahme der Studie SPRING-1 für alle eingeschlossenen Studien Auswertungen des virologischen Ansprechens nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml vor. Die Studie SPRING-1 wurde nach dem Time to Loss of Virologic Response (TLOVR)-Algorithmus ebenfalls mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml ausgewertet. Die Analysearten nach Snapshot und TLOVR unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich des Umgangs mit fehlenden Werten und der Definition des virologischen Ansprechens bzw. Versagens. Dies führte in der Dossierbewertung zu Dolutegravir allerdings nicht zu relevanten Abweichungen in den Ergebnissen der Metaanalyse zu diesem Endpunkt [13]. Daher werden auch in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse zu diesem Endpunkt trotz unterschiedlicher Auswertungsarten in den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.

Das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird das virologische Ansprechen jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.9.4). Die Ergebnisse stimmen mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

- virologisches Versagen: nicht eingeschlossen

Der pU stellt für die Einzelstudien die jeweiligen Operationalisierungen des Endpunkts virologisches Versagen dar und begründet den Ausschluss des Endpunkts aus dem adjustierten indirekten Vergleich damit, dass aufgrund der sehr unterschiedlichen Operationalisierungen für diesen Endpunkt ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt wurde. Diese Einschätzung wird geteilt. Das virologische Versagen stellt einen Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dar und würde ergänzend dargestellt

werden. Eine gemeinsame Interpretation mit dem ebenfalls ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Ansprechen ist sinnvoll, um zu verdeutlichen, dass ein fehlendes virologisches Ansprechen nicht gleichbedeutend mit einem Versagen der Therapie ist.

- CD4-Zellzahl: eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Das CD4-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird die CD4-Zellzahl jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.9.4). Die Ergebnisse stimmen mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien 007, 018, 021, FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen, aber unvollständige Auswertung des pU

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung sollten zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt werden. Zum anderen sollten auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Die Auswertungen zu spezifischen UEs im Dossier des pU sind jedoch unvollständig. Der pU beschreibt, aus Gründen der Vergleichbarkeit spezifische UEs nur bei Darstellung gemäß MedDRA-SOC heranzuziehen. Aus diesem Grund berücksichtigt er ausschließlich die aus öffentlich verfügbaren Quellen zugänglichen Ergebnisse zu DTG nach MedDRA-SOC. Auf PT-Ebene stellt der pU die UEs, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind, deskriptiv dar. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Es ist zwar richtig, dass der pU zu den Studien mit DTG (FLAMINGO, SINGLE, SPRING-1) grundsätzlich nur öffentlich verfügbare Datenquellen heranziehen kann, da es sich bei den Studien nicht um Studien des pU handelt. Allerdings legt der pU in seinem Dossier die in öffentlich verfügbaren Datenquellen dargestellten SOC nicht vollumfänglich vor. Zudem ist die Beschränkung auf die SOC-Ebene nicht angemessen, da grundsätzlich auch UEs auf PT-Ebene

spezifische UEs darstellen können. Daher bleibt in der vorliegenden Datensituation unklar, ob die Betrachtung weiterer als der vom pU dargestellten spezifischen UEs nicht potenziell einen höheren / geringeren Schaden von DOR + 2 NRTI im Vergleich zu DTG + 2 NRTI zeigen würde.

In der vorliegenden unvollständigen Datensituation ist daher eine Betrachtung der vom pU selektiv vorgelegten Auswertungen nicht sinnvoll, weshalb auf die Darstellung spezifischer UEs insgesamt verzichtet wird.

2.6.5.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.5.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 die Beschreibung eines mehrstufigen Verfahrens zur Evaluation von Effektmodifikatoren. Der erste Schritt besteht in der Durchführung eines Interaktionstests mittels Q-Statistik, sofern eine ausreichende Anzahl von Personen bzw. Ereignissen in den Subgruppen gemäß Vorgaben der allgemeinen Methoden des IQWiG [19] vorliegt. Der pU geht von einer potenziell relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Weitere vom pU beschriebene Prüfschritte wie medizinische Plausibilität beobachteter Effektmodifikationen oder Konsistenz über mehrere Endpunkte sind im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant (siehe auch Abschnitt zu Subgruppen im Rahmen der indirekten Vergleiche in Abschnitt 2.6.5.3.1).

Subgruppenmerkmale

Der pU gibt an, für alle von ihm als patientenrelevant erachteten Endpunkte Subgruppenanalysen auf Basis der indirekten Vergleiche zu untersuchen. Dazu wählt er die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 36 Jahre, ≥ 36 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- HIV-1-RNA-Viruslast zu Baseline ($\leq 100\,000$ Kopien/ml / $> 100\,000$ Kopien/ml)
- Ethnizität (weiß, nicht weiß).

Der pU gibt an, Subgruppenanalysen auf Basis der Angaben in den Studienberichten zu DOR sowie der öffentlich verfügbaren Subgruppenergebnisse für DTG durchzuführen, sofern er entsprechende Informationen identifiziert. Die Wahl der Trennwerte für die Subgruppen nach Alter und Krankheitsschwere sowie die Darstellung der Ethnizität nach weiß versus nicht weiß

entnimmt der pU den Angaben der Nutzenbewertung von DTG [13]. Die vom pU ausgewählten Effektmodifikatoren werden auch für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant angesehen.

Der pU beschreibt weiterhin, für eine sinnvolle Identifikation potenzieller Effektmodifikationen nur bei Erfüllung folgender Kriterien Subgruppenanalysen durchzuführen:

- 1) die Operationalisierungen bzw. Trennwerte der verfügbaren Subgruppenergebnisse sind über die Studien hinweg gleich
- 2) die zugrunde liegende Datenbasis für die einzelnen Subgruppen und die Gesamtpopulation im indirekten Vergleich sind identisch

Auf Basis dieser Kriterien führt der pU keine Subgruppenanalysen durch und begründet den Verzicht auf Subgruppenanalysen jeweils für die einzelnen von ihm in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Endpunkte. Das Vorgehen des pU ist adäquat.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI 2 adjustierte indirekte Vergleiche über die Brückenkompaktoren EFV und DRV/r heran. Die 6 von ihm eingeschlossenen RCTs ordnet er dem Evidenzgrad 1b zu und bewertet das Verzerrungspotenzial aller Studien auf Studien- sowie auf Endpunktebene als niedrig. Als Ausnahme beschreibt er die Studien FLAMINGO und SPRING-1, für die er aufgrund fehlender Verblindung ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für alle Nebenwirkungsendpunkte mit Ausnahme der SUEs annimmt. Der pU gibt an, die Aussagesicherheit dennoch

nicht weiter herabzusetzen, da die Patientinnen und Patienten der Studien FLAMINGO und SPRING-1 nur 585 von insgesamt 3128 untersuchten Patientinnen und Patienten darstellen und er das Verzerrungspotenzial der 4 weiteren eingeschlossenen Studien für die Nebenwirkungsendpunkte als niedrig einschätzt. Insgesamt könne somit grundsätzlich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial der 6 eingeschlossenen Studien wird zum Großteil geteilt. Abweichend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CD4-Zellzahl für die Studien 021 und SPRING-1 jedoch als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.6.5.2).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Ergebnissicherheit der adjustierten indirekten Vergleiche als mäßig angesehen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1). Aus den vorgelegten indirekten Vergleichen lassen sich in Übereinstimmung mit dem pU daher maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, ableiten.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Für vorbehandelte Erwachsene legt der pU keine Daten vor.

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

In der Gesamtschau leitet der pU für die Fragestellung 1 aus den beiden indirekten Vergleichen basierend auf den Studien 007, 018, 021, FLAMINGO, SINGLE und SPRING-1 für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von terapienaiven Erwachsenen mit HIV-1-Infektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung begründet der pU mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von DOR im indirekten Vergleich zu DTG über den Brückenkomparator DRV/r für den Endpunkt SUEs, aus dem er einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen ergebe sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von DOR aus dem statistisch signifikanten Ergebnis im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator EFV.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2) beziehungsweise der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1). Zudem liegt aufgrund der selektiven Darstellung ausgewählter spezifischer UEs ausschließlich auf SOC-

Ebene durch den pU eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers vor (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von DOR + 2 NRTI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG + 2 NRTI, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)

Für Fragestellung 2 beansprucht der pU keinen Zusatznutzen von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Studie 024, die die Wirksamkeit und Sicherheit bei vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion bestätigen sollen. In der Studie 024 wurden vorbehandelte Patientinnen und Patienten auf die Behandlung mit DOR/3TC/TDF bzw. die Fortführung ihrer patientenindividuellen Therapie randomisiert. Aufgrund einer randomisierten vergleichenden Behandlungsdauer von nur 24 Wochen zieht der pU die Studie 024 allerdings nicht für die Nutzenbewertung heran. Diese Einschätzung wird geteilt. Zur Beschreibung des Zusatznutzens, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei vorbehandelten Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 2.4.3.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien zu DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Begründung des pU ist sachgerecht.

2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln herangezogen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Er begründet dies damit, dass im Indikationsgebiet HIV-Infektion die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen in zahlreichen vorangegangenen Nutzenbewertungen als ausreichend valide Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ belegt wurden. Dabei bezieht sich der pU auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [24], Dolutegravir [25], Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [26] und Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [27]. Wie in der Nutzenbewertung der Elvitegravir-Fixkombination dargelegt [28], wird die CD4-Zellzahl – basierend auf der Arbeit von Hughes 2005 [29] – als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Surrogatparameter CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen ergänzend dargestellt. Für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) liegen Ergebnisse vor.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV-1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von DOR [3]. DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI assoziiert sind.

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für DOR eine sehr gute Wirksamkeit sowie sehr gute Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile, vor allem im Vergleich mit anderen Wirkstoffen der Substanzklasse der NNRTI.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

1) Therapienaive Erwachsene

Zur Ermittlung der Anzahl der Erwachsenen in der Zielpopulation zieht der pU Angaben aus dem Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) [30] vom November 2018 heran. Im Weiteren schätzt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion, die eine initiale antiretrovirale Therapie (ART) beginnen können. Hierzu bildet er die Summe aus den 3200 bis 3500 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (s. Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2017 [30]) und einem vom pU geschätzten Pool von 3000 bis 9300 diagnostizierten, aber zum Jahresende 2017 noch nicht mit ART behandelten Patientinnen und Patienten. Die 3000 bis 9300 Patientinnen und Patienten ergeben sich aus 69 000 bis 80 900 Patientinnen und Patienten mit HIV-Diagnose und 66 000 bis 71 600 mit einer ART. Jedoch berücksichtigt er die bisher nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten (11 400) in der Berechnung nicht.

Ausgehend von 3 deutschen Kohortenstudien geht der pU davon aus, dass 2,6 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen NNRTI aufweisen [31-33] und damit für eine Behandlung mit DOR nicht infrage kommen.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist [34,35]. Damit kommen laut pU insgesamt 5260 bis 10 859 therapienaive GKV-Patientinnen und -Patienten für eine Behandlung mit DOR infrage.

2) Vorbehandelte Erwachsene

Dem Epidemiologischen Bulletin des RKI [30] entnimmt der pU eine Anzahl von 66 000 bis 71 600 Patientinnen und Patienten, die sich Ende des Jahres 2017 unter ART befanden. Zuzüglich der 2500 bis 2900 Neuinfektionen sowie abzüglich der 420 bis 470 Todesfälle [30] rechnet der pU mit 68 080 bis 74 030 Patientinnen und Patienten, die sich im Jahr 2018 unter einer ART befinden.

Der pU geht auf Basis der bereits genannten Kohortenstudien davon aus, dass die Rate der Resistenzmutationen gegen NNRTI bei 2,6 % bis 11,4 % [31-33] liegt.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87,1 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist [34,35]. Damit kommen laut pU insgesamt 52 538 bis 62 804 vorbehandelte GKV-Patientinnen und -Patienten für eine Behandlung mit DOR infrage.

Bewertung des Vorgehens des pU

1) Therapienaive Erwachsene

Die Ausgangspopulation bilden neu infizierte sowie diagnostizierte aber therapienaive Patientinnen und Patienten. Dies ist nachvollziehbar. Weiterhin ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Patientinnen und Patienten (11 400) [30], die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer initialen ART beginnen. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der therapienaiven Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.

2) Vorbehandelte Erwachsene

Der pU ermittelt zunächst Resistenzmutationen gegen NNRTI auf Basis von Studien, die sich mit therapienaiven Patientinnen und Patienten befassen. Höhere Anteilswerte für erworbene Resistenzen bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten gegen NNRTI (35,63 %) ergeben sich aus der ClinSurv-Resistenzstudie [36].

Insgesamt stellen die Angaben des pU zur Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Überschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Aufgrund der derzeitigen Überlebensraten und der damit geringen Anzahl von Todesfällen geht der pU von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Angabe ist plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive erwachsene Patientinnen und Patienten legt der G-BA DTG oder Rilpivirin (RPV) jeweils in Kombination mit 2 NRTI (Tenofoviralfenamid (TAF) oder Tenofoviridisoproxil plus FTC oder ABC plus 3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten legt der G-BA eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU operationalisiert die individuelle ART indem er Therapieregime bestehend aus 2 NRTI und einem 3. Kombinationspartner darstellt. Bezug nehmend auf vorangegangene Dossierbewertungen ist diese inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART plausibel.

Der pU stellt die Kosten von DOR jeweils in Kombination mit 2 NRTI dar. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU stellt die Kosten separat für das 1. Behandlungsjahr und für die Folgejahre dar. Da es sich um eine kontinuierliche Therapie handelt, werden nur die Angaben für die Folgejahre bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,5,14,37-54].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,5,14,37-54].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von DOR geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben – abgesehen von FTC/Tenofovirdisoproxil und 3TC – den korrekten Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2018 wieder.

Für FTC/Tenofovirdisoproxil gibt der pU einen Apothekenverkaufspreis von 99,92 € an, obwohl dies dem Apothekeneinkaufspreis entspricht. Der korrekte Apothekenverkaufspreis beträgt 132,60 €

Der pU vernachlässigt den Herstellerrabatt für den Festbetrag von 3TC.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für die Folgejahre keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für DOR Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw Patient in Höhe von 7818,26 € Diese Angabe ist plausibel. Für die Kombination von DOR mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist den Angaben des pU für therapienaive Patientinnen und Patienten eine Spanne von 8380,24 € bis 15 634,13 € zu entnehmen. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel. Für die vorbehandelte Patientengruppe ergeben die Angaben des pU eine Kostenspanne von 14 379,87 € bis 15 634,13 € Die Obergrenze dieser Spanne ist plausibel, während die Untergrenze dieser Spanne überschätzt ist, da mit DOR + FTC/Tenofovirdisoproxil eine kostengünstigere Kombination zur Verfügung steht.

Die Spanne der Jahrestherapiekosten, die sich aus den Angaben des pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapienaive Patientengruppe ergibt, ist in der Größenordnung plausibel.

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten gibt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie DRV geboostert mit Cobicistat(DRV/c)/FTC/TAF als kostengünstigste und DRV geboostert mit Ritonavir(DRV/r) + FTC/TAF als kostenintensivste Kombination an. Für diese Patientengruppe stehen sowohl kostengünstigere (z. B. EFV + FTC/Tenofovirdisoproxil), als auch kostenintensivere Kombinationen (z. B. Maraviroc (MRC) + FTC/TAF) zur Verfügung.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

Der pU gibt an, dass gemäß Fachinformation [3] als Kontraindikation für DOR eine Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile zu berücksichtigen ist. Des Weiteren gibt der pU an, dass eine gleichzeitige Verwendung von DOR und starken Cytochrom-P450-3A-Induktoren kontraindiziert ist, da dies die Wirksamkeit von DOR verringern könnte.

Außerdem geht der pU davon aus, dass aus klinischen Gründen oder aufgrund von patientenindividuellen Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit DOR erhalten wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt 5260 bis 10 859 therapienaive GKV-Patientinnen und -Patienten an, für die eine Behandlung mit DOR infrage kommt. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU gibt 52 538 bis 62 804 vorbehandelte GKV-Patientinnen und -Patienten an, für die eine Behandlung mit DOR infrage kommt. Diese Angaben stellen eine Überschätzung dar, da der pU die Resistenzmutationen gegen NNRTI zu niedrig einschätzt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die therapienaive Patientengruppe sind in der Größenordnung plausibel. Für die vorbehandelte Patientengruppe überschätzt der pU die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, da mit DOR + FTC/Tenofovirdisoproxil eine kostengünstigere Kombination zur Verfügung steht.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapienaive Patientengruppe sind in der Größenordnung plausibel. Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten gibt der pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie DRV/c/FTC/TAF als kostengünstigste und DRV/r + FTC/TAF als kostenintensivste Kombination an. Für diese Patientengruppe stehen sowohl kostengünstigere (z. B. EFV + FTC/Tenofovirdisoproxil), als auch kostenintensivere Kombinationen (z. B. MRC + FTC/TAF) zur Verfügung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

DOR ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: 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 |
| 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 | | |

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|--|--|---|
| DOR | therapienaive Erwachsene mit HIV-1-Infektion | 5260–10 859 | Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel. |
| | vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion | 52 538–62 804 | Die Angaben des pU stellen eine Überschätzung dar, da der pU die Resistenzmutationen gegen NNRTI zu niedrig einschätzt. |
| a: Angabe des pU DOR: Doravirin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € | Kommentar |
|---|--|--|--|
| DOR + 2 NRTI | therapienaive Erwachsene mit HIV-1-Infektion | 8380,24–15 634,13 | Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel. |
| DTG oder RPV jeweils in Kombination mit 2 NRTI (TAF oder Tenofoviridisoproxil plus FTC oder ABC plus 3TC) | | 5093,46–16 466,82 | |
| DOR + 2 NRTI | vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion | 14 379,87–15 634,13 | Die Obergrenze dieser Spanne ist plausibel. Der pU überschätzt die Untergrenze der Jahrestherapiekosten für DOR in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, da mit DOR + FTC/Tenofoviridisoproxil eine kostengünstigere Kombination zur Verfügung steht. |
| individuelle ART | | 11 558,94–19 730,40 | |

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten ab dem 2. Behandlungsjahr.
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DOR: Doravirin; DRV/c: Darunavir geboostert mit Cobicistat; DRV/r: Darunavir geboostert mit Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; MRC: Maraviroc; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovirafenamid

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen und sicheren Einsatz ergeben sich aus der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risikomanagement-Plan.

Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die empfohlene Dosierung von Pifeltro® beträgt eine 100 mg-Tablette, die einmal täglich unabhängig von der Nahrungsaufnahme und als Ganzes zu schlucken ist. Falls der Patient eine Dosis Pifeltro® innerhalb von zwölf Stunden nach dem planmäßigen Einnahmezeitpunkt versäumt, sollte der Patient diese Dosis so bald wie möglich einnehmen und dann das normale Dosierungsschema wiederaufnehmen. Wenn später als zwölf Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, dass eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient diese Dosis nicht nachholen, sondern die nächste Dosis zum planmäßigen Einnahmezeitpunkt einnehmen. Der Patient sollte keine zwei Dosen auf einmal einnehmen.

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

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

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

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten, bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung oder bei Vorliegen einer leichten – moderaten Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, sowie bei Kindern und Jugendlichen oder Schwangeren und Stillenden liegen keine Daten vor. DOR wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht.

Es ist unwahrscheinlich, dass DOR in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich klinisch relevante Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel hat, deren

Resorption und/oder Elimination von Transportproteinen abhängt oder die über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. MSD. Pifeltro: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Hormosan Pharma. Abacavir/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Janssen. PREZISTA 400 mg/800 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. Abbvie. Norvir 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Gilead. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Ratiopharm. Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Ratiopharm. Efavirenz / Emtricitabin / Tenofoviridisoproxilratiopharm 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. MSD. Delstrigo: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ et al. Doravirine suppresses common nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mutants at clinically relevant concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(4): 2241-2247.
12. Stanford University. NNRTI resistance notes: major non-nucleoside RT inhibitor (NNRTI) resistance mutations [online]. In: HIV Drug Resistance Database. 04.02.2019 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NNRTI/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-08 [online]. 12.05.2014 [Zugriff: 28.05.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

14. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Molina JM, Clotet B, Van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2(4): e127-e136.
16. ViiV Healthcare. Dolutegravir compared to darunavir/ritonavir , each in combination with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in ART-naive subjects (FLAMINGO): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 16.01.2018 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01449929>.
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
18. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
20. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.
21. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
22. Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 312-324.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection: United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63(RR-03): 1-10.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. [online] 2018; (14.11.2018). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4872/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_TrG.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dolutegravir [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. 16.06.2016 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-206_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. 03.11.2016 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_TrG.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-25 [online]. 12.09.2013 [Zugriff: 18.09.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
30. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 47/2018 [online]. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile.
31. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. Euro Surveill 2017; 22(2).
32. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. Intervirology 2012; 55(2): 154-159.
33. Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kuecherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. PLoS One 2014; 9(5): e95956.

34. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
35. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
36. Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G, Schulter E, Stellbrink HJ, Noah C et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One 2014; 9(8): e104474.
37. Accord Healthcare. Fachinformation Abacavir Accord (Abacavir 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli. 2017.
38. Betapharm Arzneimittel. Fachinformation Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil beta (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2017.
39. Cipla Europe. Fachinformation Tenofovirdisoproxil Cipla (Tenofovirdisoproxil 245 mg Filmtabletten); Stand der Information: März. 2018.
40. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Tybost (Cobicistat 150 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli. 2018.
41. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Descovy (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 200 mg/10 oder 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.
42. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Genvoya (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.
43. Gilead Sciences Ireland. Fachinformation Odefsey (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.
44. Aliud Pharma. Fachinfomation Abacavir/Lamivudin AL (Abacavir/Lamivudin 600 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: April. 2017.
45. Janssen-Cilag International. Fachinformation Edurant (Rilpivirin 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: August. 2017.
46. Janssen-Cilag International. Fachinformation Symtuza (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli. 2018.
47. Mylan. Fachinformation Ritonavir Mylan (Ritonavir 100 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai. 2018.

48. Teva. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. (Lamivudin 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: Oktober. 2017.
49. ViiV Healthcare. Fachinformation Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: September. 2018.
50. Gilead. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
51. Gilead. Emtriva 200 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
52. Janssen-Cilag. Prezista 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
53. MSD. Isentress 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: www.fachinfo.de.
54. MSD. Isentress 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 19.02.2019]. URL: www.fachinfo.de.

Anhang A – Ergebnisse (Fragestellung 1)

A.1 – Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 1)

DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI

RR für Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

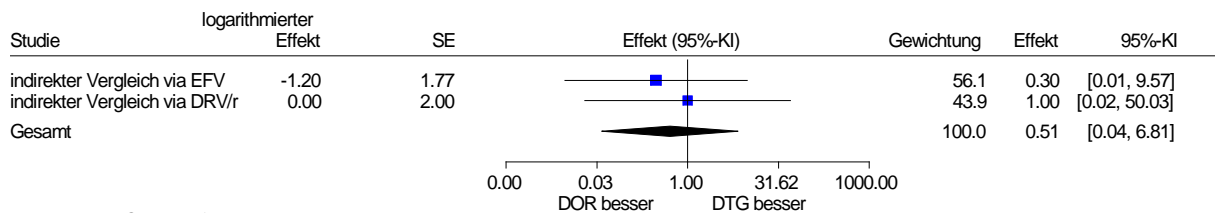


Abbildung 3: Metaanalyse, Mortalität: Gesamtmortalität, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI

RR für virologisches Ansprechen

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

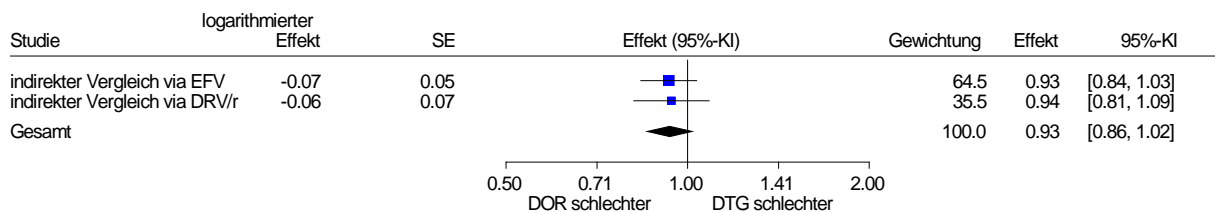


Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: virologisches Ansprechen, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI

RR für SUEs

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

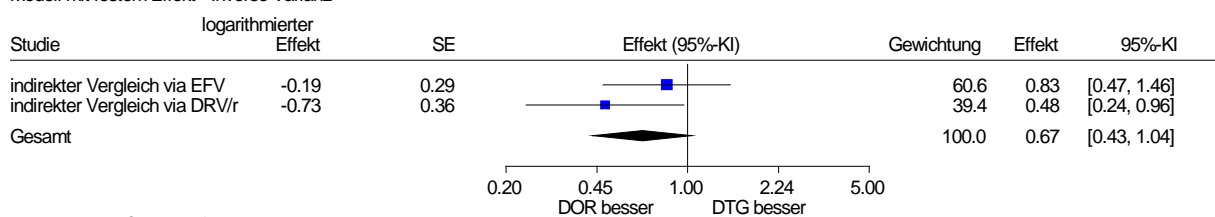


Abbildung 5: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI
 RR für Abbruch wegen UEs
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

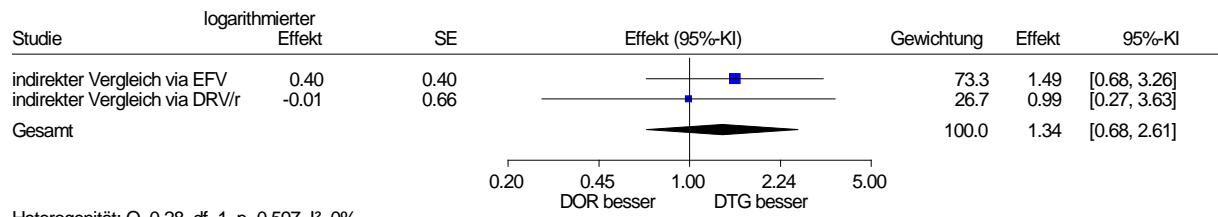


Abbildung 6: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

A.2 – Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

Tabelle 21: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR + FTC/TDF vs. EFV + FTC/TDF (Studie 007)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|--------------------------|
| | DOR + FTC/TDF N = 108 | EFV + FTC/TDF N = 108 |
| Studie 007 | | |
| Gesamtrate UEs | 97 (89,8) | 104 (96,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 47 (43,5) | 49 (45,4) |
| Diarrhoe | 16 (14,8) | 18 (16,7) |
| Uebelkeit | 13 (12,0) | 11 (10,2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 16 (14,8) | 25 (23,1) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 73 (67,6) | 68 (63,0) |
| Bronchitis | 5 (4,6) | 12 (11,1) |
| Nasopharyngitis | 19 (17,6) | 13 (12,0) |
| Infektion der oberen Atemwege | 10 (9,3) | 13 (12,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 15 (13,9) | 21 (19,4) |
| Untersuchungen | 8 (7,4) | 13 (12,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 8 (7,4) | 12 (11,1) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 26 (24,1) | 23 (21,3) |
| Rueckenschmerzen | 6 (5,6) | 10 (9,3) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 8 (7,4) | 11 (10,2) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 34 (31,5) | 47 (43,5) |
| Schwindelgefuehl | 16 (14,8) | 32 (29,6) |
| Kopfschmerz | 14 (13,0) | 15 (13,9) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 35 (32,4) | 51 (47,2) |
| abnorme Traeume | 7 (6,5) | 19 (17,6) |
| Depression | 4 (3,7) | 11 (10,2) |
| Schlaflosigkeit | 10 (9,3) | 6 (5,6) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese | 8 (7,4) | 12 (11,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 10 (9,3) | 17 (15,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 24 (22,2) | 35 (32,4) |
| a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie 018)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|--|
| | DOR + 2 NRTI ^a N = 383 | DRV/r + 2 NRTI ^a N = 383 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| 018 | | |
| Gesamtrate UEs | 324 (84,6) | 317 (82,8) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 18 (4,7) | 17 (4,4) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 12 (3,1) | 6 (1,6) |
| Augenerkrankungen | 7 (1,8) | 10 (2,6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 155 (40,5) | 174 (45,4) |
| Abdominalschmerz | 15 (3,9) | 17 (4,4) |
| Schmerzen Oberbauch | 20 (5,2) | 13 (3,4) |
| Obstipation | 13 (3,4) | 7 (1,8) |
| Diarrhoe | 65 (17,0) | 91 (23,8) |
| Dyspepsie | 11 (2,9) | 8 (2,1) |
| Flatulenz | 9 (2,3) | 11 (2,9) |
| Uebelkeit | 45 (11,7) | 52 (13,6) |
| Zahnschmerzen | 8 (2,1) | 13 (3,4) |
| Erbrechen | 18 (4,7) | 11 (2,9) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 73 (19,1) | 64 (16,7) |
| Asthenie | 11 (2,9) | 7 (1,8) |
| Ermuedung | 34 (8,9) | 23 (6,0) |
| Fieber | 16 (4,2) | 9 (2,3) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 226 (59,0) | 222 (58,0) |
| Bronchitis | 23 (6,0) | 29 (7,6) |
| Gastroenteritis | 14 (3,7) | 17 (4,4) |
| Herpes zoster | 11 (2,9) | 6 (1,6) |
| Grippe | 18 (4,7) | 13 (3,4) |
| Pharyngitis | 11 (2,9) | 14 (3,7) |
| Atemwegsinfektion | 7 (1,8) | 11 (2,9) |
| Sinusitis | 10 (2,6) | 10 (2,6) |
| Syphilis | 22 (5,7) | 23 (6,0) |
| Infektion der oberen Atemwege | 51 (13,3) | 30 (7,8) |
| virale Infektion der oberen Atemwege | 44 (11,5) | 50 (13,1) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 34 (8,9) | 31 (8,1) |
| Untersuchungen | 51 (13,3) | 46 (12,0) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 9 (2,3) | 10 (2,6) |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht | 10 (2,6) | 10 (2,6) |

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie 018) (Fortsetzung)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|---|--|
| | DOR + 2 NRTI ^a N = 383 | DRV/r + 2 NRTI ^a N = 383 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| 018 | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 32 (8,4) | 41 (10,7) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 79 (20,6) | 59 (15,4) |
| Arthralgie | 12 (3,1) | 12 (3,1) |
| Rueckenschmerzen | 28 (7,3) | 11 (2,9) |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems | 10 (2,6) | 4 (1,0) |
| Schmerz in einer Extremität | 12 (3,1) | 8 (2,1) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 17 (4,4) | 15 (3,9) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 94 (24,5) | 84 (21,9) |
| Schwindelgefuehl | 20 (5,2) | 19 (5,0) |
| Kopfschmerz | 57 (14,9) | 46 (12,0) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 65 (17,0) | 65 (17,0) |
| Angst | 5 (1,3) | 11 (2,9) |
| Depression | 8 (2,1) | 15 (3,9) |
| Schlaflosigkeit | 18 (4,7) | 20 (5,2) |
| Schlafstoerung | 11 (2,9) | 4 (1,0) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 12 (3,1) | 11 (2,9) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese | 24 (6,3) | 14 (3,7) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum | 60 (15,7) | 48 (12,5) |
| Husten | 23 (6,0) | 10 (2,6) |
| Schmerzen im Oropharynx | 10 (2,6) | 8 (2,1) |
| allergische Rhinitis | 10 (2,6) | 9 (2,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 71 (18,5) | 69 (18,0) |
| Ausschlag papuloes | 5 (1,3) | 10 (2,6) |
| Gefaesserkrankungen | 10 (2,6) | 7 (1,8) |
| a: FTC/TDF oder ABC/3TC | | |
| b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen | | |
| 3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; DOR: Doravirin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; | | |
| n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; | | |
| UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie 018)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|--|
| | DOR + 2 NRTI ^a N = 383 | DRV/r + 2 NRTI ^a N = 383 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| 018 | | |
| Gesamtrate SUEs | 27 (7,0) | 33 (8,6) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 9 (2,3) | 12 (3,1) |
| a: FTC/TDF oder ABC/3TC b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; DOR: Doravirin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus | | |

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie 018)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|--|
| | DOR + 2 NRTI ^a N = 383 | DRV/r + 2 NRTI ^a N = 383 |
| Studie 018 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 6 (1,6) | 13 (3,4) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (0,8) | 4 (1,0) |
| Abdominalschmerz | 2 (0,5) | 1 (0,3) |
| Schmerzen Oberbauch | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Diarrhoe | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Flatulenz | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Hiatushernie | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Uebelkeit | 3 (0,8) | 1 (0,3) |
| Erbrechen | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 (0) | 3 (0,8) |
| Oedem peripher | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Fieber | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 0 (0) | 3 (0,8) |
| akute Hepatitis C | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Hepatitis B | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Tuberkulose | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0 (0) | 1 (0,3) |
| traumatisch bedingte intrakranielle Blutung | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Untersuchungen | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Alaninaminotransferase erhoecht | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Aspartataminotransferase erhoecht | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhoecht | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (0,3) | 0 (0) |
| akute Nierenschaedigung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 2 (0,5) | 1 (0,3) |
| erythematoeser Hautausschlag | 1 (0,3) | 0 (0) |
| makuloeser Ausschlag | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 0 (0) | 1 (0,3) |
| a: FTC/TDF oder ABC/3TC | | |
| b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen | | |
| 3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; DOR: Doravirin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; | | |
| n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; | | |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; | | |
| UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|------------------------|
| | DOR/3TC/TDF N = 364 | EFV/FTC/TDF N = 364 |
| 021 | | |
| Gesamtrate UEs | 321 (88,2) | 339 (93,1) |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 19 (5,2) | 18 (4,9) |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 9 (2,5) | 21 (5,8) |
| Vertigo | 1 (0,3) | 10 (2,7) |
| Augenerkrankungen | 13 (3,6) | 17 (4,7) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 143 (39,3) | 150 (41,2) |
| Abdominalschmerz | 9 (2,5) | 15 (4,1) |
| Schmerzen Oberbauch | 10 (2,7) | 6 (1,6) |
| Obstipation | 11 (3,0) | 6 (1,6) |
| Diarrhoe | 48 (13,2) | 58 (15,9) |
| Dyspepsie | 11 (3,0) | 10 (2,7) |
| Uebelkeit | 31 (8,5) | 42 (11,5) |
| Erbrechen | 19 (5,2) | 29 (8,0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 70 (19,2) | 64 (17,6) |
| Ermuedung | 22 (6,0) | 24 (6,6) |
| Grippeaehnliche Erkrankung | 10 (2,7) | 12 (3,3) |
| Fieber | 16 (4,4) | 8 (2,2) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 223 (61,3) | 208 (57,1) |
| Bronchitis | 11 (3,0) | 15 (4,1) |
| Gastroenteritis | 17 (4,7) | 13 (3,6) |
| Grippe | 15 (4,1) | 18 (4,9) |
| Nasopharyngitis | 50 (13,7) | 43 (11,8) |
| Pharyngitis | 31 (8,5) | 20 (5,5) |
| Sinusitis | 7 (1,9) | 14 (3,8) |
| Syphilis | 18 (4,9) | 14 (3,8) |
| Tonsillitis | 16 (4,4) | 9 (2,5) |
| Infektion der oberen Atemwege | 41 (11,3) | 29 (8,0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 30 (8,2) | 47 (12,9) |
| Untersuchungen | 46 (12,6) | 60 (16,5) |
| Alaninaminotransferase erhoekt | 13 (3,6) | 14 (3,8) |
| Aspartataminotransferase erhoekt | 11 (3,0) | 14 (3,8) |
| Kreatinphosphokinase im Blut erhoekt | 15 (4,1) | 17 (4,7) |

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) (Fortsetzung)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|------------------------|
| | DOR/3TC/TDF N = 364 | EFV/FTC/TDF N = 364 |
| 021 | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 30 (8,2) | 42 (11,5) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 60 (16,5) | 65 (17,9) |
| Arthralgie | 16 (4,4) | 11 (3,0) |
| Rueckenschmerzen | 18 (4,9) | 18 (4,9) |
| Myalgie | 6 (1,6) | 11 (3,0) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 21 (5,8) | 25 (6,9) |
| Anogenitalwarze | 10 (2,7) | 15 (4,1) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 112 (30,8) | 188 (51,6) |
| Schwindelgefuehl | 37 (10,2) | 139 (38,2) |
| Kopfschmerz | 57 (15,7) | 56 (15,4) |
| Somnolenz | 13 (3,6) | 28 (7,7) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 79 (21,7) | 136 (37,4) |
| abnorme Traeume | 18 (4,9) | 44 (12,1) |
| Angst | 11 (3,0) | 16 (4,4) |
| Depression | 9 (2,5) | 13 (3,6) |
| Schlaflosigkeit | 25 (6,9) | 38 (10,4) |
| Alptraum | 12 (3,3) | 18 (4,9) |
| Schlafstoerung | 5 (1,4) | 12 (3,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 12 (3,3) | 10 (2,7) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese | 17 (4,7) | 24 (6,6) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum | 69 (19,0) | 49 (13,5) |
| Husten | 22 (6,0) | 20 (5,5) |
| Schmerzen im Oropharynx | 18 (4,9) | 10 (2,7) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 81 (22,3) | 108 (29,7) |
| Ausschlag | 20 (5,5) | 45 (12,4) |
| Gefaesserkrankungen | 22 (6,0) | 11 (3,0) |
| Hypertonie | 17 (4,7) | 6 (1,6) |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 26: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021))

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|------------------------|
| | DOR/3TC/TDF N = 364 | EFV/FTC/TDF N = 364 |
| SOC^a | | |
| PT^a | | |
| 021 | | |
| Gesamtrate SUEs | 21 (5,8) | 30 (8,2) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 10 (2,7) | 12 (3,3) |

a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus

Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|------------------------|
| | DOR/3TC/TDF N = 364 | EFV/FTC/TDF N = 364 |
| 021 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 11 (3,0) | 27 (7,4) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (0,8) | 1 (0,3) |
| Schmerzen Unterbauch | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Schmerzen Oberbauch | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Uebelkeit | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Oesophagusobstruktion | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erbrechen | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 2 (0,5) | 1 (0,3) |
| Asthenie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Ermuedung | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Arzneimittelueberempfindlichkeit | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Lymphknotentuberkulose | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Lungentuberkulose | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Vitamin D-Mangel | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Silikongranulom | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 1 (0,3) | 5 (1,4) |
| Aufmerksamkeitsstoerungen | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Schwindelgefuehl | 0 (0) | 2 (0,5) |
| Kopfschmerz | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Parese des III. Hirnnervs | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Neurotoxizitaet | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Somnolenz | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 3 (0,8) | 9 (2,5) |
| abnorme Traeume | 0 (0) | 3 (0,8) |
| Anpassungsstoerung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Angst | 0 (0) | 2 (0,5) |
| depressive Verstimmung | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Depression | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| Schlaflosigkeit | 1 (0,3) | 1 (0,3) |

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF (Studie 021) (Fortsetzung)

| Studie SOC ^a PT ^a | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|------------------------|
| | DOR/3TC/TDF N = 364 | EFV/FTC/TDF N = 364 |
| 021 | | |
| Alptraum | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Persoenlichkeitsstoerung | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Schlafstoerung | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (0,3) | 1 (0,3) |
| akute Nierenschaedigung | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Nierenerkrankung | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 1 (0,3) | 11 (3,0) |
| Alopezie | 1 (0,3) | 0 (0) |
| Erythema multiforme | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Ausschlag | 0 (0) | 3 (0,8) |
| erythematoeser Hautausschlag | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Ausschlag generalisiert | 0 (0) | 3 (0,8) |
| makuloeser Ausschlag | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Ausschlag makulo-papuloes | 0 (0) | 1 (0,3) |
| Ausschlag mit Juckreiz | 0 (0) | 1 (0,3) |
| a: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 3TC: Lamivudin; DOR: Doravirin; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 28: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie FLAMINGO)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--|
| | DTG + 2 NRTI ^a N = 242 | DRV/r + 2 NRTI ^a N = 242 |
| SOC^{b,c} | | |
| PT^b | | |
| FLAMINGO | | |
| Gesamtrate UEs | 222 (92) | 217 (90) |
| Diarrhoe | 44 (18) | 74 (31) |
| Uebelkeit | 40 (17) | 48 (20) |
| Kopfschmerz | 40 (17) | 26 (11) |
| Nasopharyngitis | 28 (12) | 25 (10) |
| Infektion der oberen Atemwege | 16 (7) | 27 (11) |
| Schlaflosigkeit | 19 (8) | 16 (7) |
| Husten | 18 (7) | 19 (8) |
| Fieber | 16 (7) | 16 (7) |
| Erbrechen | 15 (6) | 17 (7) |
| Rueckenschmerzen | 14 (6) | 17 (7) |
| Ermuedung | 15 (6) | 14 (6) |
| Ausschlag | 13 (5) | 17 (7) |
| Bronchitis | 11 (5) | 18 (7) |
| Schwindelgefuehl | 14 (6) | 13 (5) |
| Gastroenteritis | 13 (5) | 14 (6) |
| Pharyngitis | 11 (5) | 14 (6) |
| Arthralgie | 10 (4) | 16 (7) |
| Depression | 15 (6) | 9 (4) |
| Abdominalschmerz | 13 (5) | 12 (5) |
| Syphilis | 11 (5) | 12 (5) |
| Angst | 13 (5) | 9 (4) |
| Sinusitis | 9 (4) | 13 (5) |
| Myalgie | 7 (3) | 12 (5) |
| Obstipation | 13 (5) | 5 (2) |
| Asthenie | 5 (2) | 11 (5) |
| Flatulenz | 4 (2) | 11 (5) |
| Grippe | 4 (2) | 11 (5) |
| <p>a: FTC/TDF oder ABC/3TC b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c: Es liegen keine Angaben zu SOC's vor. 3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | |

Tabelle 29: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 10 der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie FLAMINGO)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|---------------------------------------|
| | DTG + 2NRTI ^a N = 242 | DRV/r + 2NRTI ^a N = 242 |
| FLAMINGO | | |
| Gesamtrate SUEs | 36 (15) | 21 (9) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 9 (4) | 10 (4) |
| a: FTC/TDF oder ABC/3TC b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus | | |

Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie FLAMINGO)

| SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--|
| | DTG + 2 NRTI ^a N = 242 | DRV/r + 2 NRTI ^a N = 242 |
| Studie FLAMINGO | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 7 (3) | 15 (6) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 2 (< 1) | 3 (1) |
| Diarrhoe | 0 (0) | 2 (< 1) |
| Uebelkeit | 0 (0) | 2 (< 1) |
| Bauch aufgetrieben | 1 (< 1) | 0 (0) |
| mikroskopische Kolitis | 1 (< 1) | 0 (0) |
| gastrooesophageale Refluxerkrankung | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Erbrechen | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 2 (< 1) | 3 (1) |
| Brennen | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Aufmerksamkeitsstoerungen | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Geschmacksstoerung | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Epilepsie | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Kopfschmerz | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Infektionen und parasitaere Erkrankungen | 1 (< 1) | 2 (< 1) |
| akute Hepatitis C | 1 (< 1) | 1 (< 1) |
| Hepatitis C | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 1 (< 1) | 2 (< 1) |
| vollendeter Suizid | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Dissoziation | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Nervousness | 0 (0) | 1 (< 1) |
| psychomotorische Verlangsamung | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Substanzmissbrauch | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 (0) | 2 (< 1) |
| Brustkorbschmerz | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Gefuehl anomal | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Untersuchungen | 0 (0) | 2 (< 1) |
| Alaninaminotransferase erhoeht | 0 (0) | 2 (< 1) |
| Aspartataminotransferase erhoeht | 0 (0) | 2 (< 1) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 1 (< 1) | 1 (< 1) |
| Nierenkolik | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Nierenversagen | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 (0) | 2 (< 1) |
| Lipodystrophy acquired | 0 (0) | 1 (< 1) |

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Häufige Abbrüche wegen UEs (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. DRV/r + 2 NRTI^a (Studie FLAMINGO) (Fortsetzung)

| SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|---------------------------------------|
| | DTG + 2NRTI ^a N = 242 | DRV/r + 2NRTI ^a N = 242 |
| Studie FLAMINGO | | |
| Ausschlag | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Arzneimittelueberempfindlichkeit | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Morbus Hodgkin | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese | 0 (0) | 1 (< 1) |
| Gynaekomastie | 0 (0) | 1 (< 1) |
| a: FTC/TDF oder ABC/3TC b: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 3TC: Lamivudin; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 31: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|------------------------|
| | DTG + ABC/3TC N = 414 | EFV/FTC/TDF N = 419 |
| SOC^a | | |
| PT^a | | |
| SINGLE | | |
| Gesamtrate UEs | 376 (91) | 394 (94) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 257 (62) | 240 (57) |
| Nasopharyngitis | 74 (18) | 66 (16) |
| Infektion der oberen Atemwege | 50 (12) | 53 (13) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 199 (48) | 199 (47) |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse) | 84 (20) | 83 (20) |
| Übelkeit | 65 (16) | 61 (15) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 121 (29) | 225 (54) |
| Schwindelgefühl | 40 (10) | 153 (37) |
| Kopfschmerz | 63 (15) | 63 (15) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 144 (35) | 178 (42) |
| Schlaflosigkeit | 69 (17) | 46 (11) |
| abnorme Träume | 31 (7) | 73 (17) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 107 (26) | 142 (34) |
| Hautausschlag | 19 (5) | 60 (14) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 124 (30) | 111 (26) |
| Ermüdung | 63 (15) | 53 (13) |
| Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 109 (26) | 93 (22) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 102 (25) | 88 (21) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 60 (14) | 69 (16) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 40 (10) | 42 (10) |
| a: MedDRA-Version: k. A. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Tabelle 32: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|------------------------|
| | DTG + ABC/3TC N = 414 | EFV/FTC/TDF N = 419 |
| SOC^a | | |
| PT^a | | |
| SINGLE | | |
| Gesamtrate SUEs | 44 (11) | 51 (12) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 17 (4) | 18 (4) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 3 (< 1) | 12 (3) |

a: MedDRA-Version: k. A.
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus

Tabelle 33: Häufige Abbrüche wegen UEs (≥ 1 % der Patienten im SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + ABC/3TC vs. EFV/FTC/TDF (Studie SINGLE)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|------------------------|
| | DTG + ABC/3TC N = 414 | EFV/FTC/TDF N = 419 |
| SOC^a | | |
| PT^a | | |
| SINGLE | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 14 (3) | 52 (12) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 4 (< 1) | 23 (5) |
| abnorme Träume | 1 (< 1) | 5 (1) |
| Depression | 1 (< 1) | 5 (1) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 1 (< 1) | 17 (4) |
| Schwindelgefühl | 0 (0) | 8 (2) |
| Kopfschmerz | 0 (0) | 5 (1) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 2 (< 1) | 9 (2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 (0) | 10 (2) |
| Ermüdung | 0 (0) | 7 (2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 (0) | 8 (2) |

a: MedDRA-Version: k. A.
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; k. A.: keine Angaben; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. EFV + 2 NRTI^a (Studie SPRING-1)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------------------------|
| | DTG + 2 NRTI ^a N = 51 | EFV + 2 NRTI ^a N = 50 |
| SPRING-1 | | |
| Gesamtrate UEs | 46 (90) | 46 (92) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 29 (57) | 30 (60) |
| Nasopharyngitis | 6 (12) | 5 (10) |
| Bronchitis | 2 (4) | 5 (10) |
| Infektion der oberen Atemwege | 6 (12) | 1 (2) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 20 (39) | 21 (42) |
| Diarrhö (ausschl. infektiöse) | 9 (18) | 7 (14) |
| Übelkeit | 6 (12) | 6 (12) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 14 (27) | 21 (42) |
| Kopfschmerz | 9 (18) | 3 (6) |
| Schwindelgefühl | 3 (6) | 11 (22) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 15 (29) | 16 (32) |
| Hautausschlag | 3 (6) | 6 (12) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 10 (20) | 19 (38) |
| Schlaflosigkeit | 6 (12) | 6 (12) |
| Depression | 2 (4) | 6 (12) |
| Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 14 (27) | 12 (24) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 8 (16) | 15 (30) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 15 (29) | 7 (14) |
| Husten | 6 (12) | 2 (4) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 6 (12) | 1 (2) |
| <p>a: FTC/TDF oder ABC/3TC b: MedDRA-Version: k. A. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> | | |

Tabelle 35: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. EFV + 2 NRTI^a (Studie SPRING-1)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------------------------|
| | DTG + 2 NRTI ^a N = 51 | EFV + 2 NRTI ^a N = 50 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| SPRING-1 | | |
| Gesamtrate SUEs | 7 (14) | 7 (14) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (4) | 3 (6) |

a: FTC/TDF oder ABC/3TC
b: MedDRA-Version: k. A.
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; vs.: versus

Tabelle 36: Häufige Abbrüche wegen UEs, welche zum Therapieabbruch führten (alle Ereignisse nach SOC oder PT) – RCT, direkter Vergleich, DTG + 2 NRTI^a vs. EFV + 2 NRTI^a (Studie SPRING-1)

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------------------------|
| | DTG + 2 NRTI ^a N = 51 | EFV + 2 NRTI ^a N = 50 |
| SOC^b PT^b | | |
| SPRING-1 | | |
| Gesamtrate Abbrüche wegen UEs | 2 (4) | 5 (10) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 (0) | 3 (6) |
| abnorme Träume | 0 (0) | 1 (2) |
| Schlaflosigkeit | 0 (0) | 1 (2) |
| Suizidversuch | 0 (0) | 1 (2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 (0) | 2 (4) |
| Arzneimittelunverträglichkeit | 0 (0) | 1 (2) |
| Ermüdung | 0 (0) | 1 (2) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 (0) | 1 (2) |
| Arzneimittelüberempfindlichkeit | 0 (0) | 1 (2) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 1 (2) | 0 (0) |
| Burkitt-Tumor | 1 (2) | 0 (0) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 1 (2) | 0 (0) |
| Fettgewebeatrophie | 1 (2) | 0 (0) |
| a: FTC/TDF oder ABC/3TC b: MedDRA-Version: k. A. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; FTC: Emtricitabin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus | | |

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|---------------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|
| Goebel, Frank-D. | ja | ja /nein | ja / nein | nein / nein | ja | ja | nein |

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?