



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 Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BAnz AT 22.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil

Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Delstrigo® ist 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 (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil gegenüber Dolutegravir:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

Indirekter Vergleich: Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (DOR/3TC/TDF) (RCT 021) vs. Dolutegravir (DTG) + 2 NRTI (RCTs SINGLE, SPRING-1) über den Brückenkomparator Efavirenz (EFV):

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
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 ^{b)}					0,67 [0,11; 3,99]; 0,655
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren⁹⁾:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
0,30 [0,01; 10,18]; 0,504					
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	0 (0)	364	2 (0,6)	0,20 [0,01; 4,15] ^{d)} ; 0,170 ^{e)}
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	5 (1,2)	419	5 (1,2)	1,01 [0,30; 3,47] ^{d)} k. A.
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56] ^{d)} k. A.
Gesamt ^{f)}					1,19 [0,38; 3,68]; 0,763
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren⁹⁾:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
0,17 [0,01; 4,28]; 0,280					
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ^{h)}					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	282 (77,5)	364	268 (73,6)	1,05 [0,97; 1,14]; 0,228
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 [1,00; 1,50] k. A.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-05) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt ^{b)}					1,12 [1,03; 1,20]; 0,005
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{c)}:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					0,94 [0,84; 1,06]; 0,308

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR/3TC/TDF bzw. DTG + 2 NRTI			EFV+ 2 NRTI			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ⁱ⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ⁱ⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Morbidität							
CD4-Zellzahl (Zellen/ μ l)							
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI							
021	337	435,9 (k. A.)	237,7 [214,9; 260,6] ^{j)}	311	413,5 (k. A.)	223,0 [198,4; 247,6] ^{j)}	14,7 [-18,7; 48,2]; k. A.
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI							
SINGLE	414	349 (158,2)	324 (205,7)	419	351 (157,5)	286 (196,0)	43,95 [14,34; 73,55] ^{k)} k. A.
SPRING- 1	51	327 (122,3)	338 (162,6)	50	328 (106,5)	321 (218,9)	17,0 [-65,5; 99,5] k. A.
Gesamt ^{l)}							40,79 [12,98; 68,61]; 0,004
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{m)}:							
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI							
-n)							

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
021	Nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
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)	–
SUEs					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	21 (5,8)	364	30 (8,2)	0,70 [0,41; 1,20]; 0,194
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	44 (10,6)	419	50 ^{d)} (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 ^{b)}					0,90 [0,63; 1,29]; 0,569
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{c)}:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
					0,78 [0,41; 1,48]; 0,441
Abbruch wegen UEs					
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI					
021	364	11 (3,0)	364	27 (7,4)	0,41 [0,21; 0,81]; 0,010
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 ^{b)}					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{c)}:					
DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI					
					1,44 [0,60; 3,44]; 0,414
a) soweit nicht anders angegeben: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) b) Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel) c) indirekter Vergleich nach Bucher d) eigene Berechnung, asymptotisch e) eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) f) eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)					

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>g) eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher h) Auswertung gemäß Snapshot-Algorithmus (Studien 021, SINGLE) bzw. TLOVR (Studie SPRING-1) i) Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. j) [95%-KI] k) Differenz adjustierter Mittelwerte [95%-KI] aus MMRM Modell l) Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird (entspricht bei vorliegender homogener Datenlage [$I^2 = 0$] im Wesentlichen einem Modell mit festem Effekt [inverse Varianz]) m) indirekter Vergleich nach Bucher; für die Studie 021 wurden die Standardfehler der Änderungen zum Studienende aus den jeweiligen Konfidenzintervallen berechnet n) Keine Darstellung des Effektschätzers, da im adjustierten indirekten Vergleich für DOR/3TC/TDF nur eine Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt o) Angabe aus Modul 4 A; es besteht eine Diskrepanz zu Angaben in der Dossierbewertung A14-08 Dolutegravir. Diese hat allerdings keine Auswirkung auf das Gesamtergebnis.</p> <p>Abkürzungen: 3TC: Lamivudin; AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CD4: Cluster of differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DOR: Doravirin; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; k. A.: keine Angabe; HIV: humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRTI: nukleosidischer / nukleotischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

Es wurden keine Daten vorgelegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

ca. 4.900-10.000 Patienten

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

ca. 43.900-58.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Delstrigo® (Wirkstoffkombination: Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Mai 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/delstrigo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1 erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	9.505,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	11.857,19 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	14.628,02 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	9.194,17 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	10.058,31 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	10.508,55 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	5.074,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen die HI-Viren keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	9.505,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2.079,39 € - 19.773,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe; 15. Juni 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin) angegeben.