



# 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:<sup>1</sup>

- 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 <sup>a)</sup>
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
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 <sup>b)</sup>					0,67 [0,11; 3,99]; 0,655
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>9)</sup>:</b>					
<b>DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI</b>					
0,30 [0,01; 10,18]; 0,504					
<b>Morbidität</b>					
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] <sup>d)</sup> ; 0,170 <sup>e)</sup>
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	5 (1,2)	419	5 (1,2)	1,01 [0,30; 3,47] <sup>d)</sup> k. A.
SPRING-1	51	1 (2,0)	50	0 (0)	2,94 [0,12; 70,56] <sup>d)</sup> k. A.
Gesamt <sup>f)</sup>					1,19 [0,38; 3,68]; 0,763
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>9)</sup>:</b>					
<b>DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI</b>					
0,17 [0,01; 4,28]; 0,280					
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) <sup>h)</sup>					
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.

<sup>1</sup> 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 <sup>a)</sup>
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt <sup>b)</sup>					1,12 [1,03; 1,20]; 0,005
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c)</sup>:</b>					
<b>DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI</b>					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 <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
<b>Morbidität</b>							
CD4-Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l)							
DOR/3TC/TDF vs. EFV + 2 NRTI							
021	337	435,9 (k. A.)	237,7 [214,9; 260,6] <sup>j)</sup>	311	413,5 (k. A.)	223,0 [198,4; 247,6] <sup>j)</sup>	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] <sup>k)</sup> 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 <sup>l)</sup>							40,79 [12,98; 68,61]; 0,004
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>m)</sup>:</b>							
<b>DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI</b>							
-n)							

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR bzw. DTG		EFV		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a)</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
021	Nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
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 <sup>d)</sup> (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 <sup>b)</sup>					0,90 [0,63; 1,29]; 0,569
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c)</sup>:</b>					
<b>DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI</b>					
					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 <sup>b)</sup>					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>c)</sup>:</b>					
<b>DOR/3TC/TDF vs. DTG + 2 NRTI</b>					
					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 <sup>a)</sup>
	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 [<math>I^2 = 0</math>] 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](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 <sup>2</sup>	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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>2</sup> 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.