

Doravirin

Beschluss vom: 4. Juli 2019
In Kraft getreten am: 4. Juli 2019
BAnz AT 07.08.2019 B1

gültig bis: unbefristet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Pifeltro® 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 (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) 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 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 Doravirine 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 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 Doravirine 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 assoziiert sind

Indirekte Vergleiche: Doravirin (DOR) + 2 NRTI (RCTs 007, 018, 021) vs. Dolutegravir (DTG) + 2 NRTI (RCTs SINGLE, SPRING-1, FLAMINGO) über Brückenkomparatoren Efavirenz (EFV) und Darunavir geboostert mit Ritonavir (DRV/r):

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
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 ^{b)}					0,67 [0,11; 3,99]; 0,655
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{c)}:					
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] ^{d)} ; 0,378 ^{e)}
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	242	1 (0,4)	242	0 (0)	3,00 [0,12; 73,28] ^{d)} ; 0,410 ^{e)}
indirekter Vergleich über Brückenkomparator DRV/r^{f)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					1,00 [0,02; 50,07]; > 0,999
indirekter Vergleich (gesamt)^{g)}:					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-07) sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,51 [0,04; 6,81]; 0,610

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	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] ^{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 ^{h)}					1,19 [0,38; 3,68]; 0,763
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{f)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,17 [0,01; 4,28]; 0,280
DOR + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
018	383	0 (0)	383	6 (1,6)	0,08 [0,00; 1,36] ^{d)} ; 0,015 ^{e)}
DTG + 2 NRTI vs. DRV/r + 2 NRTI					
FLAMINGO	k. A. ⁱ⁾		k. A. ⁱ⁾		k. A.

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ⁱ⁾					
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 ^{b)}					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 [1,00; 1,50]; k. A.
Gesamt ^{b)}					1,12 [1,03; 1,20]; 0,005
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{c)}:					
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^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,94 [0,81; 1,08]; 0,371
indirekter Vergleich (gesamt)^{g)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					0,93 [0,86; 1,02]; 0,116

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 ^{k)}	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^{l)}	N ^{k)}	Baseline MW (SD)	Änderung zu Woche 96 MW [95 %-KI] ^{l)}	
Morbidität							
CD4-Zellzahl (Zellen/ 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 ^{m)}							10,1 [-19,0; 39,3]; 0,497
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] ⁿ⁾ ; 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 ^{o)}							40,79 [12,98; 68,61]; 0,004
indirekter Vergleich über Brückenkompator EFV^{c)}:							
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] ^{p)}	260 [185; 400] ^{p)}	242	400 [300; 530] ^{p)}	250 [130; 400] ^{p)}	k. A.

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	DOR + 2 NRTI bzw. DTG + 2 NRTI		EFV + 2 NRTI bzw. DRV/r + 2 NRTI		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
007	Nicht erhoben				
018	Nicht erhoben				
021	Nicht erhoben				
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 ^{b)}					0,74 [0,48; 1,15]; 0,187
DTG + 2 NRTI vs. EFV + 2 NRTI					
SINGLE	414	44 (10,6)	419	50 ^{a)} (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 Brückenkompator EFV^{c)}:					
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^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,48 [0,24; 0,97]; 0,040
indirekter Vergleich (gesamt)⁹⁾:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,67 [0,43; 1,04]; 0,072
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 ^{b)}					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 ^{b)}					0,28 [0,17; 0,49]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparator EFV^{c)}:					
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^{c)}:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					0,99 [0,27; 3,63]; 0,987
indirekter Vergleich (gesamt)⁹⁾:					
DOR + 2 NRTI vs. DTG + 2 NRTI					
					1,34 [0,68; 2,61]; 0,397

- a) soweit nicht anders angegeben: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
- b) Metaanalyse aus Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)
- c) indirekter Vergleich nach Bucher
- d) Berechnung des IQWiG, asymptotisch
- e) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- f) Berechnung des IQWiG, indirekter Vergleich nach Bucher
- g) Berechnung des IQWiG, Poolen der indirekten Vergleiche, Modell mit festem Effekt (inverse Varianz)
- h) Berechnung des IQWiG, Modell mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)
- i) 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)
- j) Auswertung gemäß Snapshot-Algorithmus (Studien 007, 018, 021, SINGLE, FLAMINGO) bzw. TLOVR (Studie SPRING-1)
- k) Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- l) Fehlende Werte wurden 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).
- m) Modell mit festem Effekt
- n) Differenz adjustierter Mittelwerte [95 %-KI] aus MMRM-Modell
- o) Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird (entspricht bei vorliegender homogener Datenlage [$I^2 = 0$] im Wesentlichen einem Modell mit festem Effekt [inverse Varianz])
- p) Median [25 %-Quantil; 75 %-Quantil]
- q) 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.

Abkürzungen:

/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; 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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

ca. 5.300-10.900 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 assoziiert sind

ca. 52.500-62.800 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 Pifeltro® (Wirkstoff: Doravirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Mai 2019): https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Doravirin 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 assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	7.818,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir	8.650,95 €
Rilpivirin	4.531,48 €

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 assoziiert sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Doravirin	7.818,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	1.536,16 € - 12.317,90 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc) angegeben. Die Sockeltherapie bleibt unberücksichtigt, da sie sich zu der von Doravirin nicht regelhaft unterscheidet.