

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit dem Schreiben vom 16.01.2012 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rilpivirin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Bewertung erfolgte im Vergleich zu Efavirenz als zweckmäßiger Vergleichstherapie bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Dies weicht von der Festlegung des G-BA ab, da dieser Efavirenz in Kombination mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs; Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Aus Sicht des Instituts ist es jedoch nicht erforderlich, die Sockeltherapie von Efavirenz für die vorliegende Bewertung zu konkretisieren. Die folglich erweiterte Berücksichtigung von Sockeltherapien verstößt nicht gegen die Zulassung von Rilpivirin [3]. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Insgesamt lagen 3 relevante Studien vor. Bei der Studie TMC278-C204 (kurz: C204) handelte es sich um eine offene Phase-IIb-Studie. Bei den beiden Studien TMC278-C209 (kurz: C209) und TMC278-C215 (kurz: C215) handelte es sich um doppelblinde Phase-III-Studien. Alle 3 Studien waren randomisiert und die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz in der zugelassenen Dosierung (600 mg) diente jeweils als aktiver Komparator, sodass die Durchführung eines direkten Vergleichs auf Basis von 3 RCTs möglich war. Als Sockeltherapie war in allen 3 Studien der Einsatz einer Kombination aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) vorgeschrieben. Das Verzerrungspotenzial der 3 Studien wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studien wurden bei ausreichender Homogenität in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Auf Grundlage der somit vorliegenden Evidenz (3 RCTs) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

Für die untersuchte Indikation zeigten sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Rilpivirin ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der

eingeschlossenen Patienten nicht dafür geeignet waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Morbidität

Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“

Der Endpunkt virologisches Ansprechen wurde seitens des Instituts als ausreichend valide eingeschätzt, um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in den eingeschlossenen Studien jedoch nicht erhobenen Endpunkt (kombinierter Endpunkt „AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod“) herangezogen zu werden. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, dass die Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogat nicht klar validiert ist. Es ist lediglich eine Korrelation zwischen einer individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ nachweisbar [4-7] und keine klare Korrelation zwischen den Effekten der Intervention auf das Surrogat und dem patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll. Dass das Institut dennoch zu der Einschätzung der „ausreichenden Validität“ kommt, ist insbesondere durch die dramatische Verbesserungen in der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung begründet, die auf Arzneimittelstudien fußt, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4 zur näheren Begründung). Der erhöhten Unsicherheit wird durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens Rechnung getragen (bei Vorliegen eines Zusatznutzens Einstufung als „nicht quantifizierbar“).

Für das virologische Ansprechen zeigte sich bei Betrachtung der Meta-Analyse der gesamten Zulassungspopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rilpivirin. In Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) für das Merkmal Geschlecht, sodass eine getrennte Betrachtung dieser Subgruppen notwendig war. Das Ergebnis war bei Männern statistisch signifikant zugunsten von Rilpivirin, bei Frauen jedoch nicht. Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen für Männer bezüglich des virologischen Ansprechens in der Zulassungspopulation. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin für Frauen ist hingegen nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Ergebnis für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität für Rilpivirin ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und psychiatrische Ereignisse war jeweils nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität

war in diesem Fall nicht notwendig, da das Ergebnis aller 3 Einzelstudien nicht statistisch signifikant war. Auch die Ergebnisse für den Endpunkt Hautereignisse wiesen eine erhöhte Heterogenität ($p < 0,2$) zwischen den 3 Studien auf, sodass eine statistische Zusammenfassung der Studienergebnisse nicht sinnvoll erschien. Für den Endpunkt neurologische Ereignisse zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Rilpivirin. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz bezüglich des Endpunktes neurologische Ereignisse.

Ergänzender Kommentar des IQWiG

Die Nutzenbewertung bezieht sich allein auf Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen, da die Auswertungen nach 96 Wochen nicht vollständig vorlagen. Da die Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet langfristig angelegt ist, ist eine Betrachtung von Ergebnissen zum späteren Auswertungszeitpunkt nach 96 Wochen inhaltlich grundsätzlich sinnvoll. Die für diesen Zeitpunkt verfügbaren Ergebnisse zur Zulassungspopulation wurden ergänzend betrachtet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt AIDS-definierende Erkrankungen / Tod (berücksichtigt über das Surrogat Viruslast [virologisches Ansprechen]) weisen nach 96 Wochen im Gegensatz zu der Auswertung nach 48 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Es liegen für den Zeitpunkt 96 Wochen jedoch keine Daten aus Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht vor. Daher bleibt unklar, ob das abweichende Ergebnis für Männer und Frauen gleichermaßen gilt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Aussagen zum Zusatznutzen beschränken sich auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Rilpivirin wie folgt bewertet:

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Männer** mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml verbleiben 2 positive Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit (ein Beleg und ein Hinweis) zugunsten von Rilpivirin. Für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ist das Ausmaß „nicht quantifizierbar“, für den Endpunkt neurologische Ereignisse (UE) beträchtlich. In der Gesamtschau ist die Abwägung eines beträchtlichen und eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens schwierig, da unklar bleibt, in welche Größenordnung sich der nicht quantifizierbare Zusatznutzen einordnen lässt. In diesem Fall war es jedoch möglich, den Beleg für einen Zusatznutzen im Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ aufgrund der ausreichenden Validität des Surrogats als stützend für die Ergebnissicherheit der ohnehin

positiven Gesamtaussage heranzuziehen. Zusammenfassend ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Rilpivirin gegenüber Efavirenz.

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** und einer Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml verbleibt ein positives Ergebnis zugunsten von Rilpivirin mit dem Ausmaß beträchtlich und der Wahrscheinlichkeit Hinweis (neurologische Ereignisse, UE). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Rilpivirin gegenüber Efavirenz.

Diese Gesamtaussagen zum Zusatznutzen basieren auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße zum Zusatznutzen.

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

Ergänzende Angaben zum Zusatznutzen bei Verwendung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den 3 relevanten Studien wurden weitaus überwiegend nur die vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehenen Sockeltherapien verwendet (bei insgesamt ca. 75 % der Patienten). Aus den Analysen zu potenziellen Effektmodifikatoren ergaben sich für die verschiedenen Sockeltherapien keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen.

Es ist daher insgesamt nicht davon auszugehen, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung wesentlich ändern, wenn eine Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die vom G-BA vorgesehenen Sockeltherapien vorgenommen wird.