

IQWiG-Berichte – Nr. 127

**Rilpivirin –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A12-04  
Version: 1.0  
Stand: 12.04.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

16.01.2012

**Interne Auftragsnummer:**

A12-04

**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

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Christoph Stephan, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Susanne Haag
- Catharina Brockhaus
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Stefan Lhachimi
- Stefanie Reken
- Ulrike Seay
- Guido Skipka
- Volker Vervölgyi
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Rilpivirin, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

**Keywords:** Rilpivirine, HIV Infections, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung .....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>8</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	8
2.3.2 Studiencharakteristika .....	9
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>17</b>
2.4.1 Relevante Endpunkte.....	17
2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial.....	17
2.4.3 Ergebnisse.....	20
2.4.4 Subgruppenanalysen.....	29
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....</b>	<b>34</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	34
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	37
2.5.3 Ergänzende Angaben zum Zusatznutzen bei Verwendung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>39</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>41</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	41
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	42
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	42
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	43
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	45
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	45
2.7.2.3.2 Studienpool .....	46

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	47
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	47
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	48
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	53
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	53
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	54
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	54
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	54
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	55
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	55
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	55
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	55
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	55
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>57</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>57</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	57
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	57
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	57
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>59</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	59
3.2.2	Verbrauch .....	59
3.2.3	Kosten.....	59
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	59
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	60

3.2.6	Versorgungsanteile .....	60
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>60</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>61</b>
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	61
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....	61
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....	61
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>62</b>
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	62
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	62
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	62
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	63
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	64
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>66</b>
<b>Anhang A – Ergebnisse zur Zulassungspopulation für verfügbare Endpunkte in den relevanten Studien nach 96 Wochen.....</b>		<b>68</b>
<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>		<b>70</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA und des pU sowie die Interpretation des IQWiG.....	7
Tabelle 3: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz .....	10
Tabelle 5: Sockeltherapien – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz .....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der Zulassungspopulation und der Studienpopulation – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz .....	14
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz .....	16
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz.....	18
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene. RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz .....	19
Tabelle 10: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, Rilpivirin vs. Efavirenz.....	20
Tabelle 11: Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Rilpivirin vs. Efavirenz...	21
Tabelle 12: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Rilpivirin vs. Efavirenz..	23
Tabelle 13: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	24
Tabelle 14: Subgruppen, Viruslast (virologisches Ansprechen) nach Geschlecht, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	30
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin vs. Efavirenz .....	35
Tabelle 16: Männer: positive und negative Effekte von Rilpivirin.....	37
Tabelle 17: Frauen: positive und negative Effekte von Rilpivirin.....	37
Tabelle 18: Zusammenfassung – Rilpivirin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	62
Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	63
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	63
Tabelle 21: Ergänzende Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Rilpivirin vs. Efavirenz (96 Wochen).....	68

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meta-Analyse, Viruslast (virologisches Ansprechen, Nonresponder), Rilpivirin vs. Efavirenz .....	22
Abbildung 2: Meta-Analyse, mittlere Änderung des Summenscores „körperliche Gesundheit“, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	23
Abbildung 3: Meta-Analyse, mittlere Änderung des Summenscores „psychische Gesundheit“, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	24
Abbildung 4: Meta-Analyse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	26
Abbildung 5: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	26
Abbildung 6: Meta-Analyse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	27
Abbildung 7: Meta-Analyse, Hautereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz.....	27
Abbildung 8: Meta-Analyse, neurologische Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz .....	28
Abbildung 9: Meta-Analyse, psychiatrische Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz.....	29
Abbildung 10: Meta-Analyse, Subgruppen nach Geschlecht, Viruslast (virologisches Ansprechen – Nonresponder), Rilpivirin vs. Efavirenz, Interaktionstest $p = 0,048$ .....	31
Abbildung 11: Meta-Analyse, Subgruppen nach Alter ( $< / \geq 55$ Jahre), neurologische Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz, Interaktionstest $p = 0,101$ .....	32
Abbildung 12: Meta-Analyse, Subgruppen nach Sockeltherapie, psychiatrische Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz, Interaktionstest $p = 0,044$ .....	33
Abbildung 13: Meta-Analyse Viruslast (virologisches Ansprechen, Nonresponder), Rilpivirin vs. Efavirenz (96 Wochen) .....	69

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI <sub>o</sub>	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SF-36v2	Short Form (36) Health Survey, Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl. system organ class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

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

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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

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, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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 pharmazeutischen Unternehmers (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitt 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
<b>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier</b>	
Abschnitt 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</li> <li>▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</li> </ul>
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitt 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, 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 Dossiers 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 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.

## 2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Rilpivirin wurde gemäß Fach- und Gebrauchsinformation [3] für die folgende Indikation durchgeführt:

Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Der pU benennt Efavirenz in Kombination mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI, Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Rilpivirin. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, da dieser bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie seine Auswahl an Sockeltherapien auf 2 bestimmte Kombinationen einschränkt (Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin). Der pU gibt zwar an, die nicht durch den G-BA genannte Sockeltherapie (Zidovudin/Lamivudin) lediglich zusätzlich darzustellen, er macht jedoch Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Studienergebnisse einschließlich dieser Kombination.

Das Institut folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich Efavirenz. Der Einschränkung der Sockeltherapie auf 2 bestimmte Kombinationen von 2 NRTIs durch den G-BA sowie der Einschränkung auf 3 bestimmte Kombinationen durch den pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung hingegen nicht gefolgt. Aus Sicht des Instituts ist es nicht erforderlich, die Sockeltherapie von Efavirenz für die vorliegende Bewertung zu konkretisieren (siehe Abschnitt 2.7.1). Dessen ungeachtet wird in der abschließenden Bewertung dargestellt, ob und welche abweichenden Aussagen sich bei Anwendung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der Konkretisierung der Sockeltherapien für Efavirenz ergeben. Detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und des pU sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie seitens des G-BA und des pU sowie die Interpretation des IQWiG

Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie	G-BA	pU	Interpretation des IQWiG
NNRTI	Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz
Sockeltherapie	Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin	Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin, Zidovudin/Lamivudin	Keine Einschränkung auf bestimmte Wirkstoffkombinationen
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, wobei für die Bewertung des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ein Surrogatendpunkt herangezogen werden musste. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien ein.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 09.01.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Rilpivirin (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Rilpivirin (letzte Suche 29.08.2011 bzw. 17.11.2011, Recherche des pU).
- Eigene Recherchen seitens des Instituts zu Rilpivirin in Studienregistern (Suchdatum 02.02.2012) bzw. inhaltliche Nachselektion der Informationsbeschaffung des pU unter Anwendung der vom Institut gewählten Einschlusskriterien zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der daraus resultierende Studienpool für den direkten Vergleich mit Efavirenz entsprach dem des pU.

Aus den relevanten Studien wurden jeweils die Daten der gemäß Fach- und Gebrauchsinformation definierten Zielpopulation (Patienten mit einer Viruslast  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) für die Bewertung herangezogen. Diese Population wird nachfolgend als Zulassungspopulation bezeichnet.

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### **2.3.1 Eingeschlossene Studien**

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Studien C204, C209 und C215 eingeschlossen. In Übereinstimmung mit der Fragestellung wurden Studien berücksichtigt, die Rilpivirin mit Efavirenz jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verglichen.

Tabelle 3: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
C204	ja	ja	nein
C209	ja	ja	nein
C215	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Rilpivirin stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Für die Bewertung von Rilpivirin in der zugelassenen Indikation wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorgelegt, aus denen Daten für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz herangezogen werden konnten.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossenen Studien benannt hat.

*Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien C204, C209 und C215.

In die 3 Studien wurden antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen HIV-1-Infektion und einer HIV-1-Plasma-Viruslast zu Studienbeginn von  $\geq 5000$  Kopien/ml eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung ist allerdings jeweils nur eine Teilpopulation der Studien relevant. Es handelt sich dabei um diejenigen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml (Zulassungspopulation [3]).

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
C204	RCT, offen <sup>b</sup> , aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Rilpivirin 25 mg (N = 93) Rilpivirin 75 mg <sup>c</sup> (N = 95) Rilpivirin 150 mg <sup>c</sup> (N = 91) Efavirenz 600 mg (N = 89)  Davon Zulassungspopulation <sup>d</sup> : Rilpivirin 25 mg (n = 61) Efavirenz 600 mg (n = 58 <sup>e</sup> )	<u>Screening:</u> 4 Wochen <u>Behandlung:</u> 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen <sup>f</sup> ) <u>Follow-up:</u> 4 Wochen <u>Open-Label- Behandlung:</u> 144 Wochen	14 Länder in Asien, Europa, Lateinamerika, Afrika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum 6/2005–10/2006 Woche 96, Behandlungszeitraum: 6/2005–10/2007	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse
C209	RCT, doppelblind, double- dummy <sup>g</sup> , parallel, aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation Rilpivirin 25 mg (N = 346) Efavirenz 600 mg (N = 344)  Davon Zulassungspopulation <sup>d</sup> : Rilpivirin 25 mg (n = 181) Efavirenz 600 mg (n = 163)	<u>Screening:</u> 6 Wochen <u>Behandlung:</u> 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen <sup>f</sup> ) <u>Follow-up:</u> max. 6 Wochen	20 Länder in Australien, Asien, Europa, Kanada, Lateinamerika, Afrika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum: 4/2008–2/2010 Woche 96, Behandlungszeitraum: 4/2008–1/2011	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), unerwünschte Ereignisse
C215	RCT, doppelblind, double- dummy <sup>g</sup> , parallel, aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Rilpivirin 25 mg (N = 340) Efavirenz 600 mg (N = 338)  Davon Zulassungspopulation <sup>d</sup> : Rilpivirin 25 mg (n = 187) Efavirenz 600 mg (n = 167)	<u>Screening:</u> 6 Wochen <u>Behandlung:</u> 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen <sup>f</sup> ) <u>Follow-up:</u> max. 6 Wochen	21 Länder in Australien, Asien, Europa, Kanada, Lateinamerika, Afrika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum: 5/2008–1/2010 Woche 96, Behandlungszeitraum: 4/2004–1/2011	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz (Fortsetzung)

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Charakterisierung als offene Studie, da die Patienten lediglich gegenüber der verwendeten Dosierung im Rilpivirin-Arm verblindet waren.

c: Die Behandlung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassungssituation, daher wird er in den weiteren Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: Relevante Population für die Bewertung: Patienten mit einer Viruslast zu Studienbeginn  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml.

e: In der Studie C204 weicht die Anzahl der randomisierten Patienten im Efavirenz-Arm (58) von der Anzahl der behandelten und somit in die Bewertung eingeflossenen Patienten (56) ab.

f: Die 48-Wochen-Daten waren Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung, da die Studienberichte für die Studien C209 und C215 inklusive aller Appendizes zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlagen. Abschnitt 2.7.2.4.3 dieses Dokuments enthält weitere Angaben zum Auswertungszeitpunkt für die Nutzenbewertung.

g: Durch die Gabe von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Dosierungsschemata (Rilpivirin: nach einer Mahlzeit am Morgen; Efavirenz: nüchtern am Abend) wurde durch eine zusätzliche Placebo-Gabe die Verblindung aufrechterhalten (double-dummy).

HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1, n = Anzahl der Patienten in der Zulassungspopulation, N = Anzahl der randomisierten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2

Tabelle 5: Sockeltherapien – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz

Studie	Studienarm	Zuteilung zu den Sockeltherapien <sup>a</sup>		
		n (%)		
		Tenofovir 300 mg/Tag + Emtricitabin 200 mg/Tag	Zidovudin 300 mg/Tag + Lamivudin 300 mg/Tag	Abacavir 600 mg + Lamivudin 300 mg/Tag <sup>b</sup>
<b>Zulassungspopulation<sup>c</sup></b>				
C204				
	Rilpivirin	10 (16,4)	51 (83,6)	0
	Efavirenz	15 (26,8)	41 (73,2)	0
C209				
	Rilpivirin	181 (100,0)	0	0
	Efavirenz	163 (100,0)	0	0
C215				
	Rilpivirin	107 (57,2)	58 (31,0)	22 (11,8)
	Efavirenz	93 (55,7)	56 (33,5)	18 (10,8)
<b>Studienpopulation</b>				
C204				
	Rilpivirin	22 (23,9)	70 (76,1)	0
	Efavirenz	22 (25,0)	66 (75,0)	0
C209				
	Rilpivirin	346 (100,0)	0	0
	Efavirenz	344 (100,0)	0	0
C215				
	Rilpivirin	202 (59,4)	102 (30,0)	36 (10,6)
	Efavirenz	201 (59,5)	103 (30,5)	34 (10,1)
a: Sockeltherapie wurde je nach Verfügbarkeit, Standardbehandlung und Zulassung in dem jeweiligen Land als fixe Kombinationen oder als separate Komponenten eingenommen.				
b: Die Tagesdosis wird bei dieser Wirkstoffkombination auf 2 Einzelgaben verteilt.				
c: Relevante Population für die Bewertung (Patienten mit Viruslast bei Baseline $\leq$ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml); Anteile selbst berechnet.				
n: Anzahl der Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Bei den Studien C209 und C215 handelt es sich um Zulassungsstudien des pU der Phase III. Die Studie C204 ist eine vom pU durchgeführte offene Phase-IIb-Studie (Dosisfindungsstudie).

Die Behandlungsphase der 3 Studien betrug mindestens 96 Wochen, wobei für die Studien C209 und C215 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die Studienberichte zur Auswertung nach 96 Wochen noch nicht final und vollständig (inklusive aller Appendizes) vorlagen. Insbesondere lagen deshalb kaum Daten zur interessierenden Zulassungspopulation zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen vor. Dies führte dazu, dass die 48-Wochen-Daten (präspezifizierte Interimsanalyse) als Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden daher auch für die Studie

C204 die Daten nach 48 Wochen herangezogen. Ergänzend sind in Anhang A die Ergebnisse nach 96 Wochen zu denjenigen Endpunkten dargestellt, für die Angaben zur Zulassungspopulation vorlagen.

Alle 3 Studien waren multizentrische Studien. Die jeweiligen Zentren erstreckten sich auf Länder in Europa, Afrika, Amerika, Asien und Australien.

Rilpivirin wie auch Efavirenz wurden in allen 3 Studien zulassungskonform einmal täglich oral verabreicht [3,8]. Die bevorzugte Gabe von Rilpivirin morgens zu einer Mahlzeit gegenüber der bevorzugten Gabe von Efavirenz nüchtern am Abend machte in den Studien C209 und C215 die zusätzliche Gabe eines Placebos notwendig (*double-dummy*), um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Sowohl Rilpivirin als auch Efavirenz müssen gemäß Zulassung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln kombiniert werden. Diese Vorgabe wurde in den drei eingeschlossenen Studien durch den Einsatz einer Sockeltherapie, bestehend aus einer Kombination von jeweils 2 NRTIs, umgesetzt. In den relevanten Studien war die Gabe von 3 verschiedenen Sockeltherapien möglich (Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin, Zidovudin/Lamivudin). Die Verteilung der Anteile an den verschiedenen Sockeltherapien in den 3 relevanten Studien unterschied sich jedoch deutlich (siehe Tabelle 5). Über die 3 Studien verteilten sich die 3 Sockeltherapien insgesamt wie folgt:

- Ca. 70 % der Patienten erhielten Tenofovir/Emtricitabin.
- Ca. 5 % der Patienten erhielten Abacavir/Lamivudin.
- Ca. 25 % der Patienten erhielten Zidovudin/Lamivudin.

Die Auswahl der Sockeltherapie wurde vom Prüfarzt patientenindividuell durchgeführt und war abhängig vom Zulassungsstatus im jeweiligen Land, der Standardbehandlung und der Verträglichkeit. In allen Studien sah das Studienprotokoll vor, die Sockeltherapien konstant zu halten. Bei einer auftretenden Unverträglichkeit gegenüber der Sockeltherapie war es allerdings möglich, diese zu wechseln. Die Einschätzung des möglichen Einflusses der unterschiedlichen Sockeltherapien ist Gegenstand der Nutzenbewertung.

Die Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 6: Charakterisierung der Zulassungspopulation und der Studienpopulation – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz

Population Studie Studienarm	n (%) <sup>a</sup>  N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%] <sup>b</sup>	CD4-Zellzahlen (Zellen/ $\mu$ l) zu Studienbeginn n (%)				Dauer der HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung [Jahre] MW (SD)	Ethnizität		Studien- abbrucher bis einschließlich Woche 48 n (%)
				< 50	50 $\leq$ x < 200	200 $\leq$ x < 350	$\geq$ 350		Weißer	Nicht- weiße <sup>c</sup>	
<b>Zulassungspopulation</b>											
C204											
Rilpivirin	61 (66)	k. A.	34 / 66	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Efavirenz	56 (63)	k. A.	29 / 71	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
C209											
Rilpivirin	181 (52)	k. A.	27 / 73	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Efavirenz	163 (47)	k. A.	22 / 78	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
C215											
Rilpivirin	187 (55)	k. A.	32 / 68	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Efavirenz	167 (49)	k. A.	33 / 67	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Studienpopulation</b>											
C204											
Rilpivirin	93	37 (9)	30 / 70	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	2,7 (3,8)	44 <sup>e</sup>	47 <sup>e</sup>	15 (16,1)
Efavirenz	89	35 (8)	33 / 67	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	2,9 (3,7)	47 <sup>e</sup>	44 <sup>e</sup>	16 (18,0)
C209											
Rilpivirin	346	37 (10)	23 / 77	15 (4,3)	110 (31,8)	154 (44,5)	67 (19,4)	2,7 (3,6)	62	38	50 (14,5)
Efavirenz	344	37 (10)	20 / 80	19 (5,5)	84 (24,4)	162 (47,1)	79 (23,0)	2,5 (3,5)	60	40	56 (16,3)
C215											
Rilpivirin	340	36 (9)	27 / 73	19 (5,6)	84 (24,8)	159 (46,9)	77 (22,7)	2,9 (3,9)	61	39	44 (12,9)
Efavirenz	338	36 (9)	28 / 72	17 (5,0)	91 (26,9)	145 (42,9)	85 (25,1)	2,5 (3,4)	60	40	56 (16,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Zulassungspopulation und der Studienpopulation – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz  
(Fortsetzung)

a: Prozentualer Anteil der Zulassungspopulation an der Studienpopulation.  
b: Für die Zulassungspopulation wurden die Anteile des jeweiligen Geschlechtes aus dem Dossier selbst berechnet.  
c: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus afroamerikanischen, asiatischen und anderen Ethnien sowie Patienten, bei denen aufgrund lokaler Gesetzgebung die Frage nicht erlaubt war.  
d: Für die Studie C204 lag die Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich der CD4-Zellzahlen nur für andere Schwellenwerte vor.  
e: In den Studien C209 und C215 wurde hispanische / nicht hispanische Herkunft anders („*ethnicity*“) als in der Studie C204 („*race*“) erfasst. Aus Mangel an Vergleichbarkeit wird diese Ausprägung nicht in die Tabelle aufgenommen, weswegen sich für die Studie C204 die Anteile der ethnischen Zugehörigkeit nicht auf 100 % summieren.

HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1, k. A.: keine Angaben, m: männlich, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation, n: Anzahl der Patienten in der Zulassungspopulation / Patienten mit Ereignis, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich

Die relevante Zulassungspopulation der Patienten mit einer Viruslast  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml stellt je nach Studie ca. 50 bis 65 % der Studienpopulation dar. Der pU nimmt im Dossier keine Charakterisierung dieser Population vor. Für diese Population konnten lediglich Angaben zum Geschlecht und zu der jeweiligen Sockeltherapie aus den vom pU präsentierten Subgruppenanalysen abgeleitet werden. In Tabelle 6 sind daher ergänzend die Angaben zur Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 7 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu entnehmen.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C204	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
C209	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle 3 eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die fehlende Verblindung in der Studie C204 führt nicht zu einer abweichenden Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sondern wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktniveau berücksichtigt.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1 sowie 4.3.1.2.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Relevante Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - SF-36v2: mittels 2 Summenscores zur körperlichen / psychischen Gesundheit
- Nebenwirkungen
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben (Abbruch aufgrund von UEs)
  - Hautereignisse
  - Neurologische Ereignisse
  - Psychiatrische Ereignisse

Des Weiteren wird der folgende Endpunkt als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt (zur detaillierten Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Viruslast (virologisches Ansprechen)

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut teilweise von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog (z. B. Virologisches Versagen [Wirksamkeit und Resistenz]). Das Institut sieht diese beiden Endpunkte ausreichend über den Endpunkt virologisches Ansprechen abgedeckt. Bei der Auswahl weiterer Nebenwirkungen stimmt das Institut insofern nicht mit der Auswahl des pU überein, als es die neuropsychiatrischen Ereignisse und die Hautausschläge nicht zusätzlich zu den Hautereignissen insgesamt bzw. den neurologischen und psychiatrischen Ereignissen betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl von Endpunkten durch das Institut). Des Weiteren wurde der Endpunkt Gesamtmortalität seitens des Instituts als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### 2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz

Studie	Gesamtmortalität	Viruslast (virologisches Ansprechen) <sup>a</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Nebenwirkungen					
				UEs	SUEs	Abbruch aufgrund von UEs	Hautereignisse	Neurologische Ereignisse	Psychiatrische Ereignisse
C204	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C209	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C215	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Das virologische Ansprechen stellt in den eingeschlossenen Studien die primäre Auswertung von Viruslastmessungen dar und wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ berücksichtigt.  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 9 liefert das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene. RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz

Studie	Studien- ebene	Endpunktebene								
		Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Viruslast (virologisches Ansprechen) <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	UEs	SUEs	Abbruch aufgrund von UEs	Hautereignisse	Neurologische Ereignisse	Psychiatrische Ereignisse
C204	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>c</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	niedrig
C209	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>d</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	niedrig
C215	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>d</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	niedrig

a: Die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial des Endpunktes wurde vom Institut vorgenommen, da der Endpunkt zusätzlich zu den vom pU eingeschlossenen Endpunkten betrachtet wurde.  
b: Das virologische Ansprechen stellt in den eingeschlossenen Studien die primäre Auswertung von Viruslastmessungen dar und wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ berücksichtigt.  
c: Zielgröße wurde nicht erhoben.  
d: Hoher Anteil Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (> 10 %).  
e: Keine eindeutige A-priori-Festlegung der ausgewerteten *preferred terms* in den Studien.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Bis auf die nicht erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie C204 konnte für die relevanten Studien von einer guten Datenverfügbarkeit für die Zulassungspopulation ausgegangen werden.

Für die Studien C209 und C215 fehlten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr als 10 % der einzuschließenden Patienten in der Auswertung, weshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt entgegen der Einschätzung des pU als hoch eingestuft wurde.

Das Verzerrungspotenzial für Hautereignisse und neurologische Ereignisse wurde ebenfalls als hoch eingeschätzt, da die Auswahl der *preferred terms* aus der MedDRA-Klassifikation nicht eindeutig a priori spezifiziert wurde. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Endpunkte als niedrig verzerrt einstuft. Der seitens des Instituts zusätzlich eingeschlossene Endpunkt Gesamtmortalität wurde mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Für alle weiteren eingeschlossenen Endpunkte lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

### 2.4.3 Ergebnisse

Durch die meta-analytische Zusammenfassung der 3 vorliegenden Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen, möglich. Diese Einschätzung entspricht der des pU. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

#### Mortalität

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zur Gesamtmortalität für den Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz zusammen.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, Rilpivirin vs. Efavirenz

	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin vs. Efavirenz	
	Gesamt N	Ereignisse n (%)	Gesamt N	Ereignisse n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>						
C204	61	0 (0)	56	0 (0)	Entfällt <sup>a</sup>	
C209	181	0 (0)	163	0 (0)	Entfällt <sup>a</sup>	
C215	187	0 (0)	167	1 (0,6)	Entfällt <sup>a</sup>	
Meta-Analyse					Entfällt <sup>a</sup>	
a: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis. KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR: relatives Risiko						

In den 3 für die Bewertung herangezogenen Studien trat in der Zulassungspopulation nur 1 Todesfall innerhalb der ersten 48 Wochen auf. Auf eine statistische Auswertung dieser geringen Ereignisraten wurde verzichtet. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür ausgelegt waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

**Morbidität****Viruslast (virologisches Ansprechen)**

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen) für den Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz zusammen.

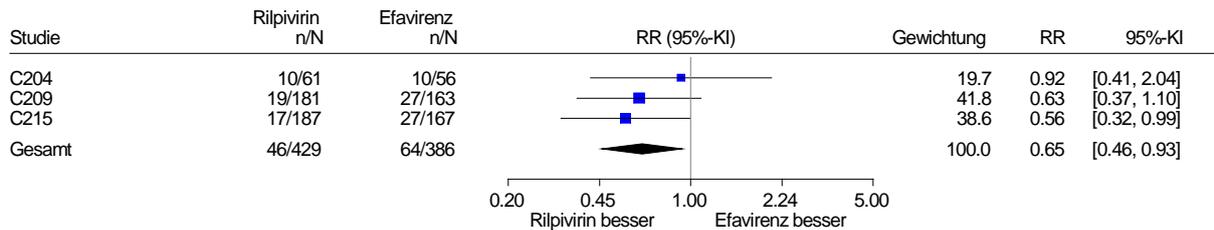
Tabelle 11: Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Rilpivirin vs. Efavirenz

	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin vs. Efavirenz
	Gesamt N	Ereignisse n (%)	Gesamt N	Ereignisse n (%)	RR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Viruslast (virologisches Ansprechen)<sup>a</sup></b>					
C204	61	51 (83,6)	56	46 (82,1)	0,92 [0,41; 2,04]
C209	181	162 (89,5)	163	136 (83,4)	0,63 [0,37; 1,10]
C215	187	170 (90,9)	167	140 (83,8)	0,56 [0,32; 0,99]
Meta-Analyse					0,65 [0,46; 0,93] p = 0,017
a: Gemessen mit dem Roche Amplicor HIV-1 Monitor <sup>®</sup> Test Version 1.5 (C204, C209, C215) oder mittels COBAS <sup>®</sup> TaqMan HIV-1 Test Version 1.0 (C209, C215). b: Eigene Berechnung: relatives Risiko, Konfidenzintervalle und p-Wert für Nonresponder (Rilpivirin vs. Efavirenz). KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR: relatives Risiko					

Die Operationalisierung der Viruslast über das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Der pU zieht die Viruslast (anhand der Auswertung zum virologischen Ansprechen) als Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ in seiner Bewertung heran. Eine Prüfung der Studien, anhand derer der pU die Validität des Surrogats zeigen will [4-7], erlaubt keine Ableitung der formalen Surrogatvalidität (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4 des vorliegenden Berichtes für eine ausführliche Begründung). Dennoch war aus Sicht des Instituts der prognostische Wert der Viruslast für Folgeerkrankungen und Tod so einzuschätzen, dass von einer ausreichenden Validität für die Viruslast als Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ausgegangen werden konnte. Die Berücksichtigung der Viruslast über das virologische Ansprechen in der Nutzenbewertung und die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen sind somit grundsätzlich möglich.

Abbildung 1 zeigt die Meta-Analyse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen). Die relativen Risiken wurden jeweils für die Nonresponder berechnet.

Rilpivirin vs. Efavirenz  
 Viruslast, Nonresponder, Woche 48  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=0.98$ ,  $df=2$ ,  $p=0.614$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-2.38,  $p=0.017$ ,  $Tau=0$

Abbildung 1: Meta-Analyse, Viruslast (virologisches Ansprechen, Nonresponder), Rilpivirin vs. Efavirenz

Bei den mit Rilpivirin behandelten Patienten der Zulassungspopulation erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil von Patienten ein virologisches Ansprechen im Vergleich zu denen, die mit Efavirenz behandelt wurden. Im weiteren Verlauf der Bewertung ergab sich jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunktes auf Basis dieser Subgruppen erfolgen müssen. Die Subgruppenanalysen mit der dazugehörigen Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

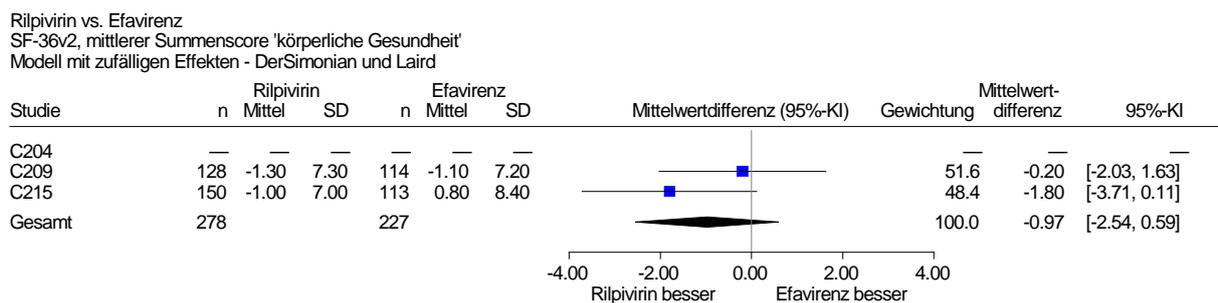
Dieser Endpunkt wurde nur in den Studien C209 und C215 mittels des Instruments SF-36v2 untersucht. Beim SF-36v2 handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung der Lebensqualität. Aus abgefragten Items ergeben sich 8 Skalen, aus denen 2 Summenscores (körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit) gebildet werden. Höhere Werte der Summenscores zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels SF-36v2) für den Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz zusammen.

Tabelle 12: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Rilpivirin vs. Efavirenz

Endpunkt	Rilpivirin				Efavirenz				Rilpivirin vs. Efavirenz
	Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	N <sup>b</sup> Änderung zu Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	N <sup>b</sup> Änderung zu Studienende MW (SD)	Mittelwertdifferenz <sup>c</sup> [95 %-KI], p-Wert	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
SF-36v2, mittlerer Summenscore „körperliche Gesundheit“									
C209	158	53,7 (7,9)	128	1,3 (7,3)	149	53,6 (6,8)	114	1,1 (7,2)	-0,20 [-2,03; 1,63]
C215	179	52,7 (7,3)	150	1,0 (7,0)	153	52,9 (7,2)	113	-0,8 (8,4)	-1,80 [-3,71; 0,11]
Meta-Analyse									-0,97 [-2,54; 0,59] p = 0,22
SF-36v2, mittlerer Summenscore „psychische Gesundheit“									
C209	158	47,4 (11,6)	128	2,4 (10,7)	150	46,1 (11,3)	115	2,2 (11,0)	-0,20 [-2,93; 2,53]
C215	179	46,1 (11,3)	150	3,5 (9,4)	154	46,7 (12,1)	114	1,2 (10,5)	-2,30 [-4,74; 0,14]
Meta-Analyse									-1,34 [-3,39; 0,71] p = 0,20
a: Anzahl der Patienten, für die Daten zum Studienbeginn vorlagen. b: Anzahl der Patienten, für die Daten zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen vorlagen. c: Negative Differenzen entsprechen einem Unterschied zugunsten von Rilpivirin. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36, Version 2									

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die Meta-Analysen der beiden Studien, in denen die Lebensqualität mittels des Instruments SF-36v2 erhoben wurde. Dargestellt wird jeweils die mittlere Veränderung der Summenscores „körperliche Gesundheit“ bzw. „psychische Gesundheit“.

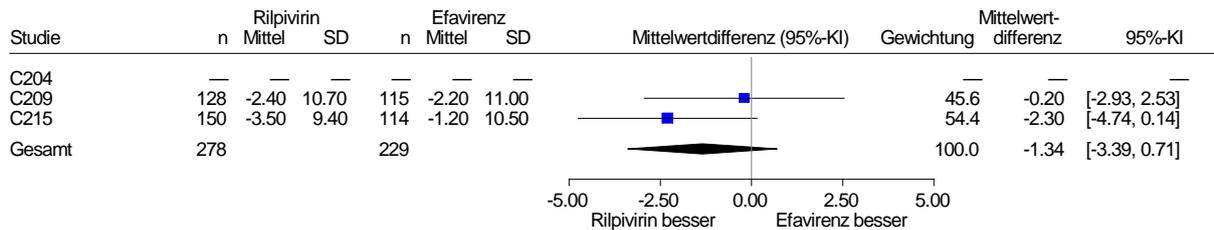


Heterogenität:  $Q=1.40$ ,  $df=1$ ,  $p=0.236$ ,  $I^2=28.8\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.22,  $p=0.223$ , Tau=0.607

Die Vorzeichen der Mittelwerte pro Gruppe wurden zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtung gewechselt.

Abbildung 2: Meta-Analyse, mittlere Änderung des Summenscores „körperliche Gesundheit“, Rilpivirin vs. Efavirenz

Rilpivirin vs. Efavirenz  
SF-36V2, mittlerer Summenscore 'psychische Gesundheit'  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=1.26$ ,  $df=1$ ,  $p=0.262$ ,  $I^2=20.6\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.28,  $p=0.199$ , Tau=0.673

Die Vorzeichen der Mittelwerte pro Gruppe wurden zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtung gewechselt.

Abbildung 3: Meta-Analyse, mittlere Änderung des Summenscores „psychische Gesundheit“, Rilpivirin vs. Efavirenz

Die beiden untersuchten Summenscores zur Abbildung der körperlichen und psychischen Gesundheit unterschieden sich nach Woche 48 nicht maßgeblich von den Ergebnissen zu Studienbeginn. Das Ergebnis war weder in den Einzelstudien noch in den Meta-Analysen statistisch signifikant, und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudien vor.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Nebenwirkungen

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zu Nebenwirkungen für den Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz zusammen.

Tabelle 13: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin vs. Efavirenz

	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin vs. Efavirenz
	Gesamt N	Ereignisse N (%)	Gesamt N	Ereignisse N (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>UEs</b>					
C204	61	55 (90,2)	56	50 (89,3)	1,01 [0,89; 1,14]
C209	181	160 (88,4)	163	144 (88,3)	1,00 [0,93; 1,08]
C215	187	169 (90,4)	167	147 (88,0)	1,03 [0,95; 1,10]
Meta-Analyse					1,01 [0,97; 1,06] p = 0,587

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin vs. Efavirenz (Fortsetzung)

	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin vs. Efavirenz
	Gesamt N	Ereignisse N (%)	Gesamt N	Ereignisse N (%)	RR <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>SUE</b>					
C204	61	7 (11,5)	56	7 (12,5)	0,92 [0,34; 2,45]
C209	181	10 (5,5)	163	16 (9,8)	0,56 [0,26; 1,20]
C215	187	10 (5,3)	167	7 (4,2)	1,28 [0,50; 3,28]
Meta-Analyse					0,81 [0,49; 1,35] p = 0,423
<b>Abbruch aufgrund von UEs</b>					
C204	61	6 (9,8)	56	2 (3,6)	2,75 [0,58; 13,09]
C209	181	5 (2,8)	163	12 (7,4)	0,38 [0,14; 1,04]
C215	187	10 (5,3)	167	9 (5,4)	0,99 [0,41; 2,38]
Meta-Analyse					Heterogenität: Q = 4,75, df = 2, p = 0,093, I <sup>2</sup> = 57,9 %
<b>Hautereignisse<sup>b</sup></b>					
C204	61	8 (13,1)	56	12 (21,4)	0,61 [0,27; 1,39]
C209	181	26 (14,4)	163	31 (19,0)	0,76 [0,47; 1,22]
C215	187	10 (5,3)	167	30 (18,0)	0,30 [0,15; 0,59]
Meta-Analyse					Heterogenität: Q = 4,89, df = 2, p = 0,087, I <sup>2</sup> = 59,1 %
<b>Neurologische Ereignisse<sup>b</sup></b>					
C204	61	14 (23,0)	56	22 (39,3)	0,58 [0,36; 1,03]
C209	181	44 (24,3)	163	72 (44,2)	0,55 [0,40; 0,75]
C215	187	59 (31,6)	167	85 (50,9)	0,62 [0,48; 0,80]
Meta-Analyse					0,59 [0,49; 0,71] p < 0,001
<b>Psychiatrische Ereignisse<sup>b</sup></b>					
C204	61	8 (13,1)	56	8 (14,3)	0,92 [0,37; 2,28]
C209	181	41 (22,7)	163	54 (33,1)	0,68 [0,48; 0,97]
C215	187	46 (24,6)	167	38 (22,8)	1,08 [0,74; 1,57]
Meta-Analyse					0,86 [0,62; 1,20] p = 0,370
<p>a: Eigene Berechnung: relatives Risiko einschließlich Konfidenzintervallen und p-Werten (Rilpivirin vs. Efavirenz).</p> <p>b: Eine Differenzierung nach schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen für diese Endpunkte war aufgrund fehlender Daten für die Zulassungspopulation nicht möglich.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

### Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Abbildung 4 zeigt die Meta-Analyse der 3 relevanten Studien zum Vergleich von Rilpivirin vs. Efavirenz für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate).

Rilpivirin vs. Efavirenz

UE gesamt, Patienten mit Ereignis

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

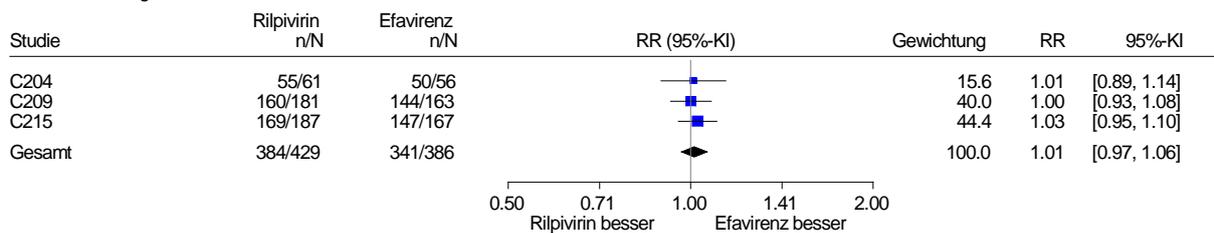


Abbildung 4: Meta-Analyse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz

Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate) unterscheiden sich zwischen Rilpivirin und Efavirenz in den 3 Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudien vor.

Ein geringerer / größerer Schaden von Rilpivirin ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Abbildung 5 zeigt die Meta-Analyse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate).

Rilpivirin vs. Efavirenz

SUE, Patienten mit Ereignis

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

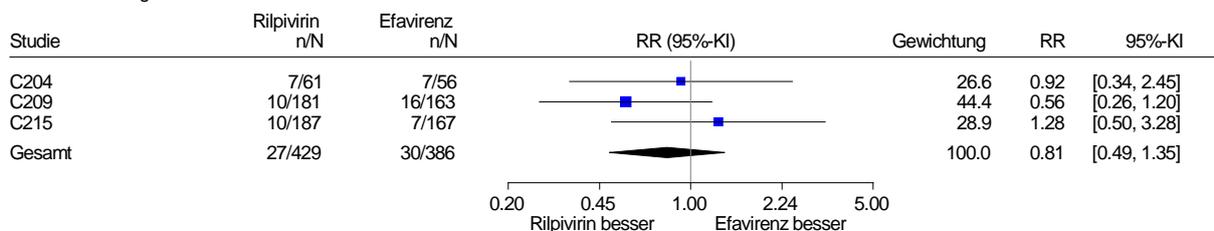


Abbildung 5: Meta-Analyse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz

Die Anteile der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterscheiden sich zwischen Rilpivirin und Efavirenz in den 3 Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudien vor.

Ein größerer / geringerer Schaden von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

**Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch führten**

Abbildung 6 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate).

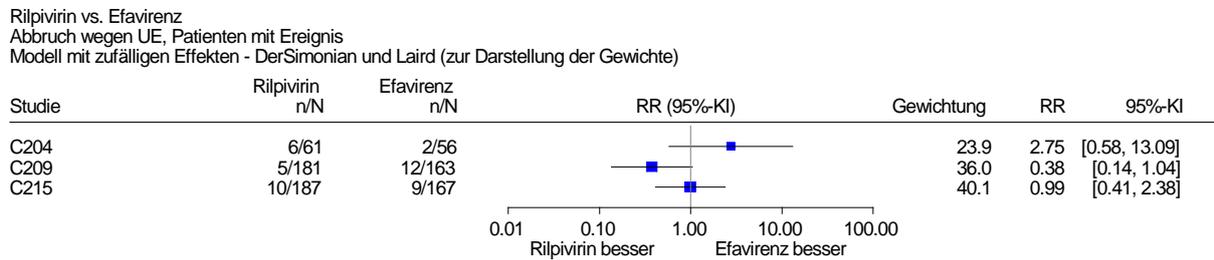


Abbildung 6: Meta-Analyse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, Rilpivirin vs. Efavirenz

Die Anteile der Patienten mit Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterschieden sich zwischen Rilpivirin und Efavirenz in den 3 Studien nicht maßgeblich. Die Ergebnisse wurden aufgrund bestehender Heterogenität ( $p < 0,2$ ) nicht meta-analytisch zusammengefasst. Es wurde daher kein Gesamteffektschätzer abgebildet. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da das Ergebnis aller 3 Einzelstudien nicht statistisch signifikant war.

Ein größerer / geringerer Schaden von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

**Hautereignisse**

Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz für den Endpunkt Hautereignisse.

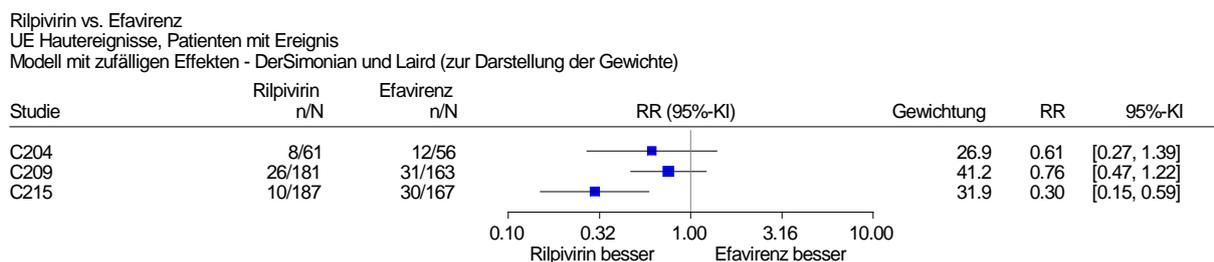


Abbildung 7: Meta-Analyse, Hautereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz

Die Ergebnisse zum Endpunkt Hautereignisse wurden aufgrund bestehender Heterogenität ( $p < 0,2$ ) nicht meta-analytisch zusammengefasst. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der C215-Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin.



Rilpivirin vs. Efavirenz

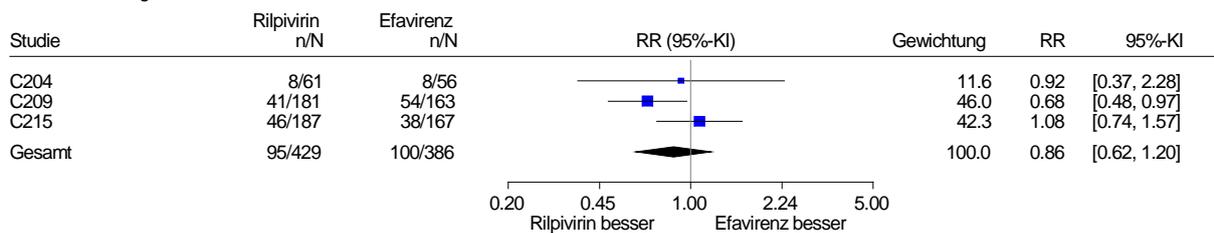
Psychiatrische Ereignisse, Patienten mit Ereignis  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und LairdHeterogenität:  $Q=3.12$ ,  $df=2$ ,  $p=0.210$ ,  $I^2=35.9\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.90,  $p=0.370$ , Tau=0.177

Abbildung 9: Meta-Analyse, psychiatrische Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz

Die Anteile von Patienten mit psychiatrischen Ereignissen unterschieden sich zwischen Rilpivirin und Efavirenz nicht maßgeblich. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine wesentliche Heterogenität vor.

Ein größerer / geringerer Schaden von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### 2.4.4 Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu analysieren, wurden die jeweiligen Subgruppen auf potenzielle Effektmodifikationen mittels der Q-Statistik für zufällige Effekte untersucht. Dies wurde soweit möglich für die im Dossier präsentierten Subgruppenmerkmale Alter (< 55 Jahre;  $\geq 55$  Jahre), Geschlecht und Sockeltherapie (Tenofovir/Emtricitabin; Abacavir/Lamivudin; Zidovudin/Lamivudin) durchgeführt. Die Auswertung der Zulassungspopulation stellt per se eine Subgruppenanalyse auf Basis der Studienpopulation hinsichtlich des Merkmals Ausgangsviruslast dar, sodass die primäre Analyse selbst als Abbildung der Krankheitsschwere akzeptiert werden kann. Die genannten Grenzwerte für das Alter wurden in den Studien vorab definiert. Entsprechende Analysen wurden seitens des pU für die von ihm als relevant eingestuft Endpunkte in der Zulassungspopulation durchgeführt. Für den zusätzlich eingeschlossenen Endpunkt Gesamtmortalität lagen keine Ergebnisse aus Subgruppenanalysen vor. Da allerdings insgesamt nur ein Patient verstorben war, ist eine diesbezügliche Analyse auch nicht durchführbar.

Im Folgenden werden nur Ergebnisse für Subgruppen präsentiert, bei denen eine Interaktion nachweisbar war.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf Interaktion. Die Subgruppenanalysen für das Merkmal „Geschlecht“ ergaben einen Beleg für unterschiedliche Effekte bei Männern und Frauen beim virologischen Ansprechen. Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen ergeben einen Beleg für eine Interaktion der Behandlung mit der Sockeltherapie. Für den Endpunkt neurologische

Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion durch das Merkmal „Alter“. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Hautereignisse zeigten sich weder für das Merkmal Alter noch Geschlecht oder Sockeltherapie unterschiedliche Behandlungseffekte.

Die Resultate und Schlussfolgerungen zu den Merkmalen und Endpunkten mit einem Hinweis auf bzw. Beleg für eine Effektmodifikation werden im Folgenden dargestellt.

### Viruslast (virologisches Ansprechen)

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse in den Subgruppen, Abbildung 10 zeigt die zugehörige Analyse.

Tabelle 14: Subgruppen, Viruslast (virologisches Ansprechen) nach Geschlecht, Rilpivirin vs. Efavirenz

Endpunkt	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin vs. Efavirenz RR [95% KI] <sup>b</sup> p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Studie</b> Geschlecht					
<b>Viruslast (virologisches Ansprechen)</b>					
<b>C204</b>					
Männer	40	35 (87,5)	40	33 (82,5)	0,71 [0,25; 2,06]
Frauen	21	16 (76,2)	16	13 (81,3)	1,27 [0,35; 4,54]
<b>C209</b>					
Männer	132	122 (92,4)	127	107 (84,3)	0,48 [0,23; 0,99]
Frauen	49	40 (81,6)	36	29 (80,6)	0,94 [0,39; 2,30]
<b>C215</b>					
Männer	128	117 (91,4)	112	90 (80,4)	0,44 [0,22; 0,86]
Frauen	59	53 (89,8)	55	50 (90,9)	1,12 [0,36; 3,46]
Meta-Analyse					
Männer					0,50 [0,32; 0,77]
Frauen					1,06 [0,58; 1,96]
					p = 0,048
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Eigene Berechnungen. Das relative Risiko und die Konfidenzintervalle wurden auf Basis der Nonresponder berechnet. c: Eigene Berechnung (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko					

Rilpivirin vs. Efavirenz

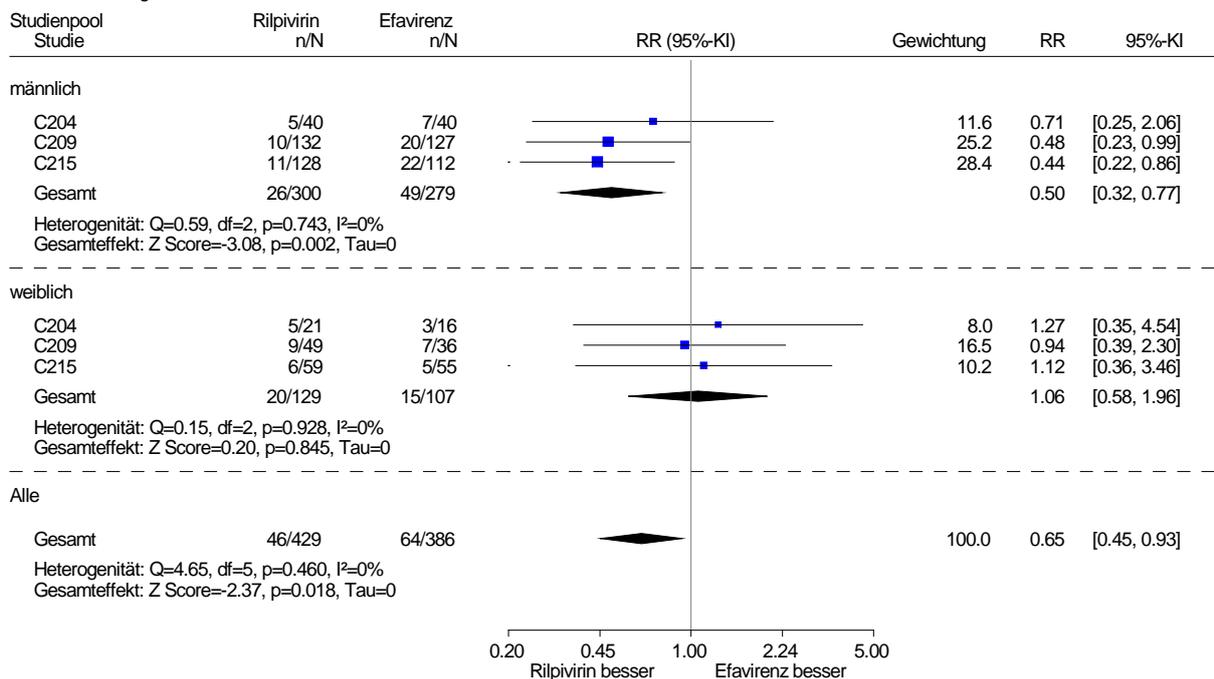
Viruslast, Nonresponder, Subgruppen Geschlecht  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und LairdHeterogenität zwischen Studienpools:  $Q=3.90$ ,  $df=1$ ,  $p=0.048$ ,  $I^2=74.3\%$ 

Abbildung 10: Meta-Analyse, Subgruppen nach Geschlecht, Viruslast (virologisches Ansprechen – Nonresponder), Rilpivirin vs. Efavirenz, Interaktionstest  $p = 0,048$

Für den Endpunkt Viruslast operationalisiert über das virologische Ansprechen zeigte sich beim Test auf Interaktion mittels Q-Statistik für zufällige Effekte ein Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht, was eine separate Betrachtung der Ergebnisse für Männer und Frauen notwendig machte.

Bei den Männern erreicht ein größerer Anteil von Patienten, die mit Rilpivirin behandelt wurden, ein virologisches Ansprechen im Vergleich zu denen, die Efavirenz erhielten. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für diese Subgruppe der Männer statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor.

Bei Frauen unterschieden sich die Anteile von Patientinnen mit virologischem Ansprechen zwischen Rilpivirin und Efavirenz nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Subgruppe der Frauen nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor.

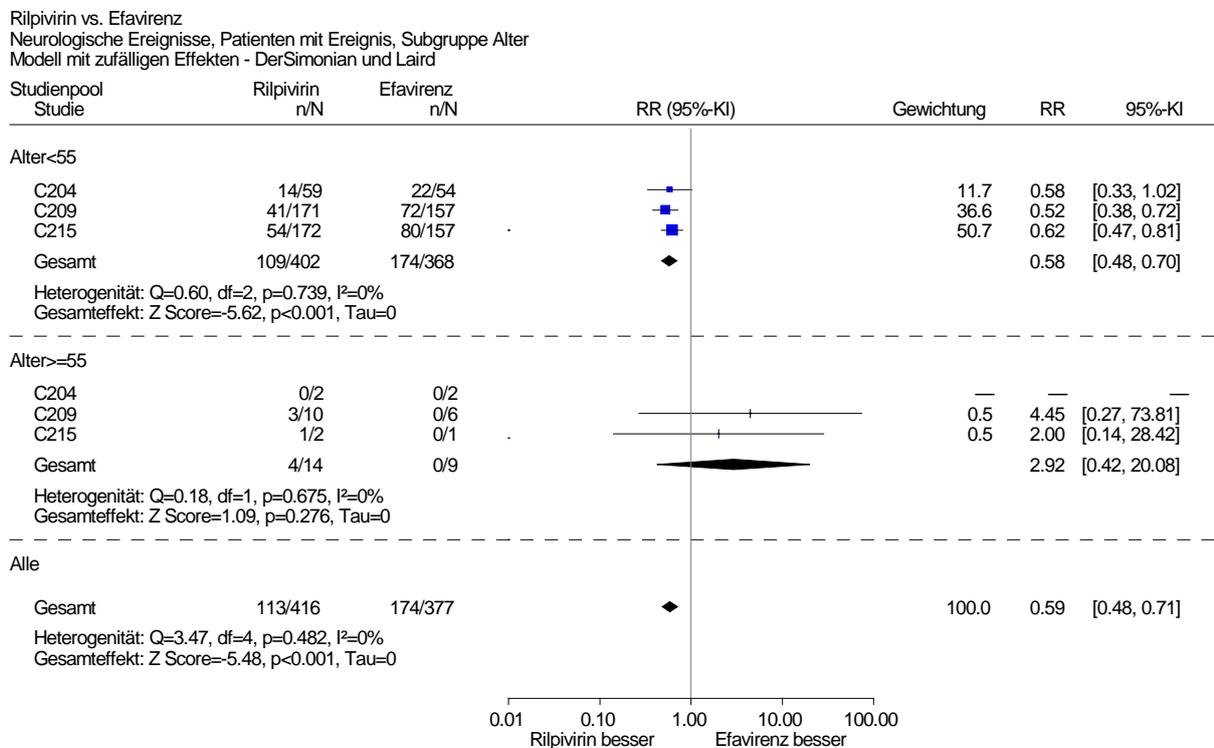
Gesamtaussagen zum Zusatznutzen werden aufgrund dieser Ergebnisse getrennt für Männer und Frauen getroffen. Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) für Männer. Für Frauen ist ein Zusatznutzen hingegen nicht belegt. Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, der zwar einen Hinweis auf eine relevante

Effektmodifikation identifizierte, aber dennoch insgesamt einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitete und nicht nach diesem Merkmal unterschied.

Auf Endpunktebene bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogat nicht klar validiert ist und lediglich als Surrogat „ausreichender Validität“ eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Dieser erhöhten Unsicherheit wird nachfolgend durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens („nicht quantifizierbar“) Rechnung getragen.

### Neurologische Ereignisse

Abbildung 11 zeigt die Meta-Analyse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz für den Endpunkt neurologische Ereignisse aufgeteilt nach dem Merkmal Alter (< /  $\geq$  55 Jahre).



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=2.69$ ,  $df=1$ ,  $p=0.101$ ,  $I^2=62.9\%$

Abbildung 11: Meta-Analyse, Subgruppen nach Alter (< /  $\geq$  55 Jahre), neurologische Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz, Interaktionstest  $p = 0,101$

Für den Endpunkt neurologische Ereignisse zeigte sich beim Test auf Interaktion mittels Q-Statistik für zufällige Effekte ein Hinweis ( $p < 0,2$ ) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patienten < 55 Jahre kam es unter der Behandlung mit Rilpivirin statistisch signifikant zu weniger neurologischen Ereignissen als unter der Behandlung mit Efavirenz. Dieser statistisch signifikante Effekt zeigt sich nicht mehr in der Gruppe der Patienten  $\geq$  55 Jahre. Da die angezeigte Interaktion allerdings ggf. alleine auf den stark

unterschiedlichen Fallzahlen (770 Patienten < 55 Jahre, 23 Patienten  $\geq$  55 Jahre) beruht, sodass das Konfidenzintervall für Patienten über 55 das der Patienten unter 55 vollständig überdeckt, kann aus diesen Daten kein verlässliches Ergebnis abgeleitet werden. Auffällig bei der Auswertung der Subgruppen nach dem Alter war, dass in der Studie C215 13 bzw. 9 Patienten in den Behandlungsarmen nicht in die Bewertung eingegangen sind.

Dieser Hinweis auf Interaktion führt nicht zu getrennten Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für Patienten < 55 /  $\geq$  55 Jahre.

### Psychiatrische Ereignisse

Abbildung 12 zeigt die Meta-Analyse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse aufgeteilt nach den 3 in den Studien verwendeten Sockeltherapien.

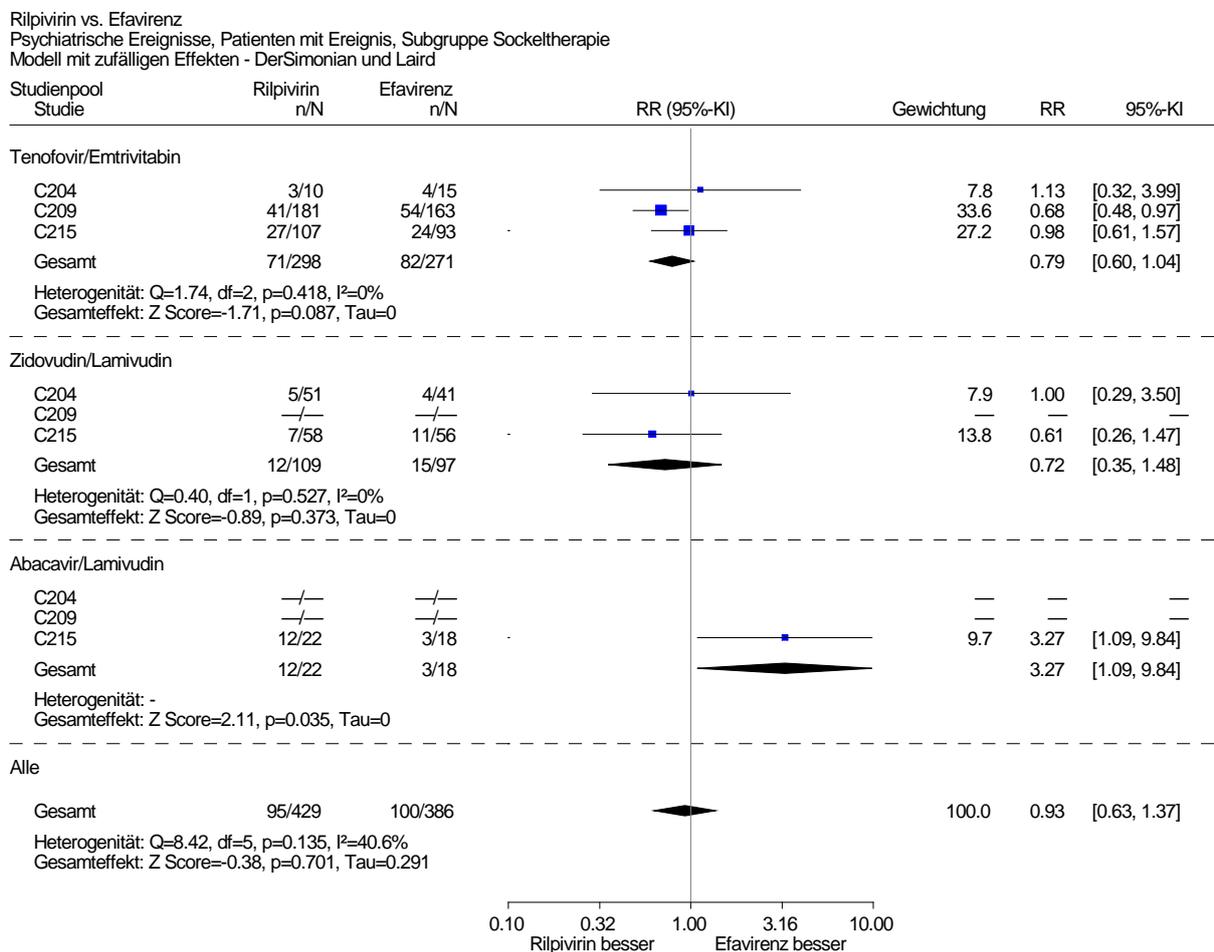


Abbildung 12: Meta-Analyse, Subgruppen nach Sockeltherapie, psychiatrische Ereignisse, Rilpivirin vs. Efavirenz, Interaktionstest  $p = 0,044$

Für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse zeigte sich beim Test auf Interaktion mittels Q-Statistik für zufällige Effekte ein Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Sockeltherapie. Bei der Kombination mit den beiden Sockeltherapien Tenofovir/Emtricitabin bzw. Zidovudin/Lamivudin war das Ergebnis jeweils nicht statistisch signifikant. Unter der Sockeltherapie Abacavir/Lamivudin kam es allerdings in Kombination mit Efavirenz zu statistisch signifikant weniger psychiatrischen Ereignissen als in Kombination mit Rilpivirin. Aufgrund der geringen Fallzahl ist das Ergebnis aber sehr unpräzise. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt mit 1,09 zudem nur knapp oberhalb von 1 (Gruppengleichheit). Damit ist nicht ausgeschlossen, dass dieser Effekt nur geringfügig ist und kein für die Bestimmung eines Zusatznutzens notwendiges relevantes Ausmaß erreicht.

Dieser Beleg für eine Interaktion führt folglich nicht zu getrennten Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für die verschiedenen Sockeltherapien.

*Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [9].

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.

### 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Männer** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml einen Beleg für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) und einen Hinweis auf einen geringeren Schaden bezüglich neurologischer Ereignisse. Die Viruslast stellt ein ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dar, welcher als schwere / schwerwiegende Symptomatik eingestuft wurde.

Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml ergab sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden für den Endpunkt neurologische Ereignisse.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin vs. Efavirenz

		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Rilpivirin vs. Efavirenz / p-Wert / Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>			
Gesamtmortalität		Entfällt <sup>c</sup>	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>			
AIDS-definierende Erkrankungen / Tod berücksichtigt über das Surrogat Viruslast (virologisches Ansprechen) <sup>d</sup> .	<b>Männer<sup>e</sup></b>	Nicht quantifizierbar.  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	<b>Frauen<sup>e</sup></b>	Ergebnis nicht statistisch signifikant.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
SF-36v2	körperliche Gesundheit	Ergebnis nicht statistisch signifikant. MW -0,97 [-2,54; 0,59] p = 0,22	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt.
	psychische Gesundheit	Ergebnis nicht statistisch signifikant. MW -1,34 [-3,39; 0,71] p = 0,20	
<b>Nebenwirkungen</b>			
UEs (Gesamtrate)		RR 1,01 [0,97; 1,06] 89,5 % vs. 88,3 % p = 0,587	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
SUEs (Gesamtrate)		RR 0,81 [0,49; 1,35] 6,3 % vs. 7,8 % p = 0,423	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Abbruch wegen UEs (Gesamtrate)		Zusammenfassende Auswertung der Patienten mit Abbruch aufgrund von UEs konnte wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien nicht vorgenommen werden. Ein größerer oder geringerer Schaden ist nicht ableitbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin vs. Efavirenz  
(Fortsetzung)

	<b>Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Rilpivirin vs. Efavirenz / p-Wert / Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Hautereignisse	Zusammenfassende Auswertung der Hautereignisse konnte wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien nicht vorgenommen werden. Ein größerer oder geringerer Schaden ist nicht ableitbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Neurologische Ereignisse	RR 0,59 [0,49; 0,71] 27,3 % vs. 46,4 % p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,8 <sup>f</sup> Geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Psychiatrische Ereignisse	RR 0,86 [0,62; 1,20] 22,1 % vs. 25,9 % p = 0,370	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.  b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>), siehe [9].  c: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis.  d: Das virologische Ansprechen wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).  e: Aufspaltung der Population aufgrund eines Belegs für eine Interaktion und Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.  f: Da obere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb der genannten Schwelle von 0,8 liegt.  KI: Konfidenzintervall, KI<sub>0</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall, MW: Mittelwertdifferenz, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>		

### **Ergänzender Kommentar des IQWiG**

Die Nutzenbewertung bezieht sich allein auf Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen, da die Auswertungen nach 96 Wochen nicht vollständig vorlagen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). 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 sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

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.

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen.

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

Tabelle 16: Männer: positive und negative Effekte von Rilpivirin

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Kategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen berücksichtigt über die Viruslast [virologische Ansprechen])	
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: neurologische Ereignisse)	

In der Gesamtschau verbleiben für die Gruppe der Männer 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 antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Männer** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Rilpivirin gegenüber Efavirenz.

Tabelle 17: Frauen: positive und negative Effekte von Rilpivirin

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: neurologische Ereignisse)	

In der Gesamtschau verbleibt für die Gruppe der Frauen 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 antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Rilpivirin gegenüber Efavirenz.

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

In den 3 relevanten Studien wurde weitaus überwiegend nur die vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgesehene Sockeltherapie 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 vorgesehene Sockeltherapie vorgenommen wird.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### C204

Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naive HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS* 2010; 24(1): 55-65.

Tibotec. A phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects: primary 48-week analysis; study TMC278-C204; 48-week interim clinical research report [unveröffentlicht]. 2007.

Tibotec. A phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects: 96-week analysis; study TMC278-C204; 96-week clinical research report [unveröffentlicht]. 2009.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-C204: TMC278 in treatment naive HIV-1 infected subjects [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.07.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110305>.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-C204: TMC278 in treatment naive HIV-1 infected subjects [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 12.07.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00110305>.

### C209

Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 238-246.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects; study TMC278-TiDP6-C209; week 48 analysis report [unveröffentlicht]. 2010.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects; study TMC278-TiDP6-C209; week 96 analysis report [unveröffentlicht]. 2011.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C209: a clinical trial in treatment naive HIV-1 patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with tenofovir + emtricitabine [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 07.12.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00540449>.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C209: a clinical trial in treatment naive HIV-1 patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with tenofovir + emtricitabine [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 03.05.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00540449>.

**C215**

Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 229-237.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects; study TMC278-TiDP6-C215; week 48 analysis report [unveröffentlicht]. 2010.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects: study TMC278-TiDP6-C215; week 96 analysis report [unveröffentlicht]. 2011.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C215: a clinical trial in treatment naïve HIV-subjects patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.12.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00543725>.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C215: a clinical trial in treatment naïve HIV-subjects patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors [online]. In: *International Clinical Trials Registry Platform*. 19.07.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00543725>.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 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 benennt Efavirenz (wie Rilpivirin ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NNRTI) in Kombination mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Rilpivirin. Der pU beschränkt dabei die Auswahl der möglichen NRTI-Kombinationen auf Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin und Zidovudin/Lamivudin. Damit weicht er insofern von der Festlegung des G-BA ab, als dieser Efavirenz in Kombination mit nur 2 dieser 3 NRTI-Kombinationen (Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hatte. Der pU gibt zwar an, die nicht durch den G-BA genannte Sockeltherapie Zidovudin/Lamivudin lediglich zusätzlich darzustellen, er macht jedoch Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Studienergebnisse einschließlich dieser Kombination.

Der pU begründet die zusätzliche Berücksichtigung von Daten auf Basis der Kombination Efavirenz plus Zidovudin/Lamivudin wie folgt:

- Die Zulassung zu Rilpivirin gibt keine Einschränkung der Kombinationen mit anderen retroviralen Arzneimitteln vor.
- Leitlinien empfehlen eine Reihe von anderen retroviralen Arzneimitteln für die Kombination mit NNRTIs, darunter Tenofovir/Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin; als Alternative wird Zidovudin/Lamivudin benannt.
- Es bestehe die Notwendigkeit, eine Reihe Therapiealternativen patientenindividuell auswählen zu können.

Zunächst ist festzuhalten, dass Efavirenz als Komparator für die Nutzenbewertung von Rilpivirin zweckmäßig ist. Hierin folgt der pU dem G-BA. Aus Sicht des Instituts ist es jedoch nicht erforderlich, die Sockeltherapie von Efavirenz für die vorliegende Bewertung zu konkretisieren. Damit sind grundsätzlich auch Studien relevant, in denen Rilpivirin in Kombination mit anderen als den oben genannten antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wird. Für die Nutzenbewertung ist es dann aber sinnvoll, dass die jeweilige Sockeltherapie in den Behandlungsarmen der Studien identisch gewählt wird, um ein unverzerrtes Ergebnis zum Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz zu ermöglichen. Auch verstößt eine erweiterte Berücksichtigung von Sockeltherapien nicht gegen die Zulassung von Rilpivirin [3].

Zusammenfassend werden die vom pU in seinem Dossier einbezogenen Ergebnisse zu Efavirenz in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin im Vergleich mit Rilpivirin in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Darüber

hinaus sind aber auch ggf. weitere Studien relevant, in denen andere antiretrovirale Arzneimittel eingesetzt werden. Inwiefern die jeweils mit Rilpivirin oder Efavirenz kombinierte Sockeltherapie einen Einfluss auf in Studien beobachtete Effekte des Vergleichs von Rilpivirin mit Efavirenz hat, ist Gegenstand der Nutzenbewertung.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Nutzenbewertung schließt Ergebnisse von Studien zu Rilpivirin im Vergleich mit Efavirenz in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ein, sofern diese Kombinationen sich zwischen den Behandlungsarmen nicht unterscheiden.
- Der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien auf Behandlungseffekte wird im Rahmen der Nutzenbewertung untersucht.

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

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

Der pU wählt als Intervention in der Fragestellung Rilpivirin 25 mg einmal täglich in Kombination mit einer Sockeltherapie aus anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Die Einschränkung auf die zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier genannten Sockeltherapien wird in den Einschlusskriterien des pU zur Intervention und Kontrollgruppe fortgeführt. Die Auswahl anderer antiretroviraler Arzneimittel als Kombinationspartner wird allerdings seitens des Instituts in Übereinstimmung mit der Argumentation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auch in den Einschlusskriterien weder bei der Intervention noch bei der Kontrollgruppe auf bestimmte Sockeltherapien eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.1). Es ist lediglich darauf zu achten, dass sich die Sockeltherapie zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe nicht unterscheidet.

Die zur Studienausswahl im Dossier angegebenen Endpunkte umfassen Auswertungen des Messwertes zur Erfassung der Viruslast, Auswertungen zur Resistenz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der pU bezeichnet diese als patientenrelevant und in der Indikation etabliert. Das Institut weicht von dieser Einschätzung ab. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtmortalität wird darüber hinaus zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossen, um eine umfassende Bewertung von Rilpivirin unter Berücksichtigung relevanter Nutzen- und Schadenaspekte durchführen zu können.

Die weiteren Aussagen des pU zu den Einschlusskriterien hält das Institut für vertretbar.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Um Studien zu ermitteln, die aufgrund von Abweichungen der Einschlusskriterien des Instituts zu den Einschlusskriterien des pU (Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte) ggf. im Dossier nicht identifiziert worden waren, war eine eigene Recherche bzw. Nachselektion der Informationsbeschaffung durch das Institut notwendig (siehe Abschnitt 2.7.2.3).
- Die vom pU genannten Endpunkte werden hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz geprüft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).
- Die Auswahl der Endpunkte des pU wird um den Endpunkt Gesamtmortalität erweitert.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.4 des Dossiers die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **Studiendesign**

Die Angaben des pU zum Studiendesign befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, welchen Kriterien die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien folgt. Diesen Angaben kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **Patientencharakteristika**

Die Angaben des pU zu Patientencharakteristika befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Der Abschnitt enthält Angaben dazu, welche Patientencharakteristika der Studienpopulation dargestellt werden. Die Auswahl der Patientencharakteristika wird seitens des Instituts als umfassend bewertet, der pU macht allerdings keine Angaben zur Charakterisierung der

Zulassungspopulation (Patienten mit einer Ausgangsviruslast  $\leq$  100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Angaben zur Charakterisierung der Zulassungspopulation werden soweit möglich ergänzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

### **Endpunkte**

Die Angaben des pU zu Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.5.2) des Dossiers.

Bei der Beschreibung der Endpunkte bzw. der Begründung für deren Patientenrelevanz ergeben sich folgende Kritikpunkte:

Der pU definiert die Viruslast (virologisches Ansprechen) als patientenrelevant und verweist auf Abschnitt 4.5.4 des Dossiers für die Begründung zur Heranziehung von Surrogatendpunkten. Der Kommentar des Instituts zu diesem Sachverhalt findet sich in Abschnitt 2.7.2.9.4 (Verwendung von Surrogatendpunkten).

Die Endpunkte virologisches Versagen (Wirksamkeit) und virologisches Versagen (Resistenz) werden vom pU ebenfalls als patientenrelevant eingeschätzt, es fehlt jedoch eine adäquate Begründung. Auch für einige der vom pU vorgeschlagenen Operationalisierungen zu Nebenwirkungen ergab sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Aufgrund der fehlenden Angaben zur Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte wurden diese Aspekte im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Weitere Konsequenzen sind dort genannt.

### **Statistische Methodik**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen/ Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

#### ***Meta-Analysen***

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 des Dossiers die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Diese Methodik entspricht den in der Dossiervorlage beschriebenen Vorgaben.

Der pU verwendete für binäre Endpunkte als Effektmaß das Odds Ratio. Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet das Institut das Effektmaß relatives Risiko.

Es ergeben sich daher folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Sämtliche statistischen Analysen (Effektschätzer, Konfidenzintervalle, p-Werte) für binäre Endpunkte wurden unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Auswahl der Faktoren kann gefolgt werden.

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält allgemeine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Die betrachteten Effektmodifikatoren (Alter, Geschlecht, Sockeltherapien) wurden hinreichend genau beschrieben und begründet. Sie werden seitens des Instituts als relevant erachtet. Die Viruslast, die zur Abgrenzung der Zulassungspopulation gegenüber der Studienpopulation herangezogen wird, wird als Subgruppenmerkmal zur Darstellung der Krankheitsschwere interpretiert. Darüber hinausgehende Subgruppen werden im Dossier nicht präsentiert und eine nachträgliche Betrachtung dieser Daten in der Zulassungspopulation ist nicht möglich. Insbesondere für Ethnizität wäre eine Betrachtung sinnvoll gewesen. Die im Dossier in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellte Evaluation umfasst die vom pU genannten patientenrelevanten Endpunkte.

### ***Indirekte Vergleiche***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Insgesamt ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-A bis 4-C des Dossiers.

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Rilpivirin war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet. Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in

Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt. Aus der Überprüfung ergaben sich keine Mängel.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde durch das Institut eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist. Es wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Rilpivirin identifiziert. Daher ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Diese Schlussfolgerung bezieht sich auf die abschließende Bewertung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung. Inhaltliche Kritikpunkte an der Studienselektion und deren Folgen werden im nachfolgenden Abschnitt adressiert.

### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Der pU schließt für den Vergleich von Rilpivirin mit Efavirenz 3 RCTs in seine Bewertung ein (C204, C209, C215). Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.1 dieses Berichts ausgeführt, erweitert das Institut die Einschlusskriterien zur Selektion des Studienpools (Intervention, Kontrollgruppe, Endpunkte). Zur inhaltlichen Prüfung des Studienpools wurden die Studien des pU und die Treffer aus der durch das Institut durchgeführten Registerrecherche nachselektiert. Hieraus ergaben sich keine zusätzlich einzuschließenden Studien.

### **Generelle Anmerkung zur relevanten Population für die Nutzenbewertung**

Rilpivirin ist nur für einen Teil der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Studienpopulation zugelassen. Patienten wurden in die Studien eingeschlossen, wenn eine Viruslast von  $\geq 5000$  HIV-1-Kopien/ml zu Studienbeginn nachweisbar war. Die Zulassung hingegen begrenzt die Gabe von Rilpivirin auf Patienten mit einer Viruslast  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml. Der Anteil der Zulassungspopulation in den Rilpivirin- und Efavirenz-Armen betrug ca. 65 % (C204), ca. 50 % (C209) und ca. 52 % (C215).

Der pU macht zu allen von ihm eingeschlossenen Endpunkten Angaben sowohl zur Zulassungs- als auch zur Studienpopulation. Ergebnisse zu Endpunkten auf Basis der Studienpopulation sind für die vorliegende Fragestellung jedoch nicht verwertbar, da eine Effektmodifikation durch die Ausgangsviruslast gezeigt wurde (bei einer Viruslast  $> 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt kein Effekt auf das virologische Ansprechen zugunsten Rilpivirins vor, während das Risiko für Resistenzen gleichzeitig erhöht ist [10]). Die Ergebnisse zur Zulassungspopulation wurden vom pU post hoc berechnet, um die Bewertung zulassungskonform durchführen zu können.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Studienergebnisse zur Zulassungspopulation bilden die relevante Grundlage für die Nutzenbewertung. Eventuelle Konsequenzen für die Datenverfügbarkeit werden in den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.5 dieses Berichts erläutert.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Rilpivirin ist nur für einen Teil der Studienpopulation zugelassen (Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml). Folglich ist nur dieser Anteil der Patienten in den Studien bewertungsrelevant. Der pU stellt in Modul 4 des Dossiers lediglich Patientencharakteristika für die Studienpopulation dar, obwohl die entsprechenden Angaben für die Zulassungspopulation angemessen wären. Die Begründung des pU, dass keine wesentlichen Unterschiede zwischen Studienpopulation und Zulassungspopulation zu erwarten sind, kann ohne die Betrachtung konkreter Daten nicht nachvollzogen werden. Auch Modul 5 des Dossiers enthält diese Informationen nicht.

Nicht alle in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte werden vom pU genannt (Gesamtmortalität). Der Einschätzung des pU, dass es sich bei der Studie C204 um eine partiell verblindete Studie handelt, folgt das Institut nicht. Die fehlende Verblindung zwischen Rilpivirin und Efavirenz charakterisiert die Studie C204 für die vorliegende Fragestellung als offene Studie.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Daten zur Charakterisierung der eingeschlossenen Studien und Patienten in der Zulassungspopulation (Viruslast  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) werden soweit verfügbar in Abschnitt 2.3.2 dargestellt.
- Die Studie C204 wird seitens des Instituts als offene Studie charakterisiert.

##### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.5 sowie in Anhang 4-F und 4-G) des Dossiers.

Die in Modul 4, Anhang 4-F beschriebene Methodik der eingeschlossenen Studien ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Das Diagramm zur Darstellung des Patientenflusses ist allerdings für die Studienpopulation erstellt worden. Hier wäre eine Darstellung des Patientenflusses der bewertungsrelevanten Zulassungspopulation angemessen gewesen.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studien C204, C209 und C215 niedrig. Dieser Einschätzung schließt sich das Institut an. Auf Endpunktebene kommt das Institut teilweise zu einer abweichenden Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität werden entgegen der Bewertung des pU vom Institut als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da eine relevante Verletzung des Intention-to-Treat-Prinzips vorliegt. Von den Patienten, die zu Studienbeginn den Fragebogen ausfüllten, gingen je nach Studie und Behandlungsgruppe lediglich zwischen ca. 75 bis 85 % in die Analyse zu diesem Endpunkt ein. Des Weiteren werden die Ergebnisse der vom pU operationalisierten weiteren Nebenwirkungen Hautereignisse und neurologische Ereignisse als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da die Auswahl der *preferred terms* aus der MedDRA-Klassifikation nicht eindeutig a priori spezifiziert wurde. Eine ergebnisgesteuerte Auswahl der einzelnen *preferred terms* kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und weitere Nebenwirkungen (Hautereignisse und neurologische Ereignisse) weicht die Einschätzung des Verzerrungspotenzials von der Einschätzung des pUs ab.
- Für den seitens des Instituts für die Nutzenbewertung zusätzlich herangezogenen Endpunkt Gesamtmortalität wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich seitens des Instituts bewertet.

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Aus den vorherigen Bewertungsabschnitten 2.7.1, 2.7.2.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.3 ergeben sich folgende Anforderungen an die Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse.

- Bewertung der Ergebnisse aus dem Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz jeweils in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.
- Der Einfluss unterschiedlicher Sockeltherapien auf Behandlungseffekte wird im Rahmen der Nutzenbewertung untersucht.
- Prüfung der Patientenrelevanz, Validität und geeigneten Operationalisierung einiger Endpunkte aufgrund der Unklarheiten im Methodikteil des Dossiers.
- Bewertung der potenziellen Surrogatendpunkte basierend auf der Viruslast.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

Wie in Abschnitt 2.7.2.1 beschrieben, verblieb die Validität bzw. Relevanz einiger im Dossier dargestellter Endpunkte aus der Fragestellung des pU in Modul 4 unklar.

Im Folgenden werden alle im Dossier dargestellten Endpunkte gelistet. Im Sinne einer Prüfung zum adäquaten Einschluss in diese Nutzenbewertung erfolgen eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der durch den pU eingeschlossenen Endpunkte sowie eine Prüfung der Vollständigkeit beim Einschluss von Endpunkten zur umfassenden Bewertung der relevanten Nutzen- und Schadenaspekte.

Die Ergebnisse werden nachfolgend präsentiert. Dabei wird beschrieben, ob der jeweilige Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, oder begründet, warum er nicht eingeschlossen wurde.

- Viruslast (virologisches Ansprechen): eingeschlossen (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Virologisches Versagen (Wirksamkeit): nicht eingeschlossen.

Das virologische Versagen (Wirksamkeit) stellt aus Sicht des Instituts lediglich eine weitere Auswertung der Viruslast dar – zusätzlich zu der bereits eingeschlossenen, in den Studien als primär definierten Auswertung zum virologischen Ansprechen (zum Umgang hiermit siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Insgesamt war jedoch die Auswertung des virologischen Ansprechens aus Sicht des Instituts zu bevorzugen (primär definiertes Zielkriterium in den Studien, Ersetzungsstrategie für fehlende Werte, Datenverfügbarkeit).

- Virologisches Versagen (Resistenz): nicht eingeschlossen.

Aus Sicht des Instituts ist dieser Endpunkt nicht per se patientenrelevant. Er stellt lediglich einen Laborparameter dar und es finden sich keine weiteren Angaben zur Begründung der Patientenrelevanz.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gemessen anhand des SF-36v2: eingeschlossen.

- Nebenwirkungen

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs): eingeschlossen.

- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) inklusive Todesfällen: eingeschlossen.

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch führten (Abbruch aufgrund von UEs): eingeschlossen.

- Hautereignisse: eingeschlossen.

Hautereignisse werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs beobachtet [3,8]. Sie stellen für den Patienten eine spürbare Symptomatik dar und sind deswegen als bewertungsrelevant in den Bericht einzuschließen.

In der Operationalisierung des pU wurden Hautereignisse als Konstrukt aus mehreren *preferred terms* aus der MedDRA-Klassifikation ausgewertet. Die Auswahl der *preferred terms* in der Auswertung des pU war allerdings in den jeweiligen Studien

nicht eindeutig präspezifiziert und kann nicht klar nachvollzogen werden; zudem wurden einige *preferred terms*, die hautbezogene Symptommatiken abbilden, bei dieser Operationalisierung nicht berücksichtigt (z. B. Pruritus).

Alternativ stand in den Studienberichten die Auswertung der übergeordneten Systemorganklasse (SOC) „Haut und Erkrankungen des Unterhautzellgewebes“ zur Auswahl. Daten auf Basis der SOC-Operationalisierung waren jedoch nicht gesondert für die Zulassungspopulation (Ausgangsviruslast  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) – die Grundlage der Nutzenbewertung ist – verfügbar, sondern lagen jeweils nur für die gesamte Studienpopulation vor. Nach Abwägung der Vor- und Nachteile der beiden vorliegenden Operationalisierungen wurde die Auswertung des pU für den Endpunkt Hautereignisse herangezogen, wobei allerdings die beschriebene Unsicherheit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen war.

- Hautausschläge: nicht eingeschlossen.

Die Symptomatik Hautausschläge wird bereits durch eine andere Operationalisierung (Hautereignisse) adäquat abgebildet. Es wurden keine Gründe für eine zusätzliche gesonderte Betrachtung identifiziert.

- Neuropsychiatrische Ereignisse: nicht eingeschlossen.

Der Endpunkt neuropsychiatrische Ereignisse wird bereits durch die beiden Endpunkte neurologische Ereignisse und psychiatrische Ereignisse adäquat abgebildet. Es wurden keine Gründe für eine zusätzliche gesonderte Betrachtung identifiziert.

- Neurologische Ereignisse: eingeschlossen.

Neurologische Ereignisse bzw. Erkrankungen des Nervensystems werden häufig in der Wirkstoffklasse der NNRTIs beobachtet [3,8]. Sie stellen für den Patienten eine spürbare Symptomatik dar und sind deswegen als bewertungsrelevant in den Bericht einzuschließen.

In der Operationalisierung des pU wurden neurologische Ereignisse als Konstrukt aus mehreren *preferred terms* aus der MedDRA-Klassifikation ausgewertet. Die Auswahl der *preferred terms* in der Auswertung des pU war allerdings in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und kann nicht klar nachvollzogen werden; zudem wurden einige *preferred terms*, die neurologische Symptommatiken abbilden, bei dieser Operationalisierung nicht berücksichtigt (z. B. Fatigue).

Alternativ stand in den Studienberichten die Auswertung der übergeordneten SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der zum Endpunkt Hautereignisse beschriebenen Problematik zur Auswahl. Nach Abwägung der Vor- und Nachteile der beiden vorliegenden Auswertungen wurde die Auswertung des pU für den Endpunkt neurologische Ereignisse herangezogen, wobei allerdings die beschriebene Unsicherheit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen war.

- Psychiatrische Ereignisse: eingeschlossen.

Für diesen Endpunkt lag eine Auswertung der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) „Psychiatrische Erkrankungen“ vor, welche die in der Klasse der NNRTI häufig vorkommenden psychiatrischen Symptome abbildet.

Es wurden keine weiteren Nebenwirkungen aus den vorliegenden Unterlagen identifiziert, die für eine ausgewogene Nutzen-Schaden-Betrachtung relevant gewesen wären.

Zusätzlich zu den in Modul 4 im Dossier dargestellten Endpunkten wurden folgende patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Gesamtmortalität (Anzahl der Todesfälle): eingeschlossen.

### **Generelle Anmerkungen zum Auswertungszeitpunkt**

Die Behandlungsdauer der 3 eingeschlossenen RCTs betrug 96 Wochen (Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz). Zum Zeitpunkt der Erteilung der Zulassung lagen für 2 der 3 RCTS (C209, C215) erst die 48-Wochen-Daten aus der präspezifizierten Interimsanalyse vor [10]. In Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers gibt der pU an, Ergebnisse zu Rilpivirin aus allen 3 Studien sowohl für den 48-Wochen- als auch für die 96-Wochen-Auswertungszeitpunkt zu präsentieren. Zwar macht der pU Angaben zu den 96-Wochen-Ergebnissen, jedoch beziehen sich diese ausschließlich auf die Studienpopulation und sind somit nicht bewertungsrelevant. Der Einschätzung des pU, dass die nur leicht abweichenden Ergebnisse in der Studienpopulation nach 96 Wochen gegenüber den 48-Wochen-Daten in dieser Population keinen Einfluss auf die im Dossier präsentierte Datenlage haben, kann sich das Institut nicht anschließen. Eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Basis der Studienpopulation auf die Zulassungspopulation ist mit zu großer Unsicherheit behaftet.

Im Abgleich der gemäß Dossievorlage geforderten Unterlagen für die Liste der Studien des pU (Abschnitt 4.3.1.1.1 im Dossier, Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen) und der Datierung der Studienberichte (Angabe in Modul 4, Abschnitt 4.6: Datum der Studienberichte für die Studien C209 und C215 ist jeweils der 24.11.2011) wurden die im Dossier fehlenden Angaben zum 96-Wochen-Auswertungszeitpunkt nicht als inhaltliche Unvollständigkeit bewertet.

Die Nutzenbewertung von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz erfolgt daher auf Basis der 48-Wochen-Daten. Ergänzend werden – je nach Verfügbarkeit – 96-Wochen-Daten zur Zulassungspopulation im Anhang A dieses Berichtes beschrieben.

### **Kommentare zur Ergebnisdarstellung**

Es ergeben sich folgende Anmerkungen zur Ergebnisdarstellung im Dossier:

Der pU verwendet das Odds Ratio zur Auswertung von Gruppenunterschieden bei binären Endpunkten. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch das Institut basiert jedoch auf der Betrachtung des relativen Risikos, sodass dieses Effektmaß seitens des Instituts nachträglich berechnet wurde.

Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben stellt nur ein Teil der Studienpopulation die bewertungsrelevante Zulassungspopulation dar. Ergebnisse zur gesamten Studienpopulation sind nicht auf die Zulassungspopulation übertragbar und werden in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU präsentiert für alle von ihm als patientenrelevant charakterisierten Endpunkte Analysen zu den Subgruppenmerkmalen Geschlecht, Alter (</≥ 55 Jahre) und Sockeltherapie in der Zulassungspopulation. Darüber hinausgehende Subgruppen werden im Dossier nicht präsentiert und eine nachträgliche Betrachtung dieser Daten in der Zulassungspopulation ist nicht möglich. Insbesondere für Ethnizität wäre eine Betrachtung sinnvoll gewesen. Allerdings ergibt sich aus der Betrachtung der Ethnizität in der Studienpopulation kein Hinweis auf eine Effektmodifikation bei der Viruslast.

Aus den im Dossier präsentierten Daten ergeben sich folgende Belege/Hinweise für Effektmodifikationen:

- Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen).
- Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation durch die unterschiedlichen Sockeltherapien für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse.
- Hinweis ( $p < 0,2$ ) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt neurologische Ereignisse.

Die beobachteten Interaktionen wurden im Dossier zwar identifiziert, sie führten jedoch nicht zu einer getrennten Betrachtung der jeweiligen Subgruppen durch den pU.

### **Konsequenzen für die Nutzenbewertung**

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte erbrachte sowohl die Auswahl einiger vom pU präsentierter Endpunkte als auch die eines zusätzlichen Endpunktes durch das Institut. Insgesamt werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen:
  - Gesamtmortalität
  - Viruslast (virologisches Ansprechen)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
  - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben (Abbruch aufgrund von UEs)
  - Hautereignisse
  - Neurologische Ereignisse
  - Psychiatrische Ereignisse
- Berechnung von Effektschätzern (v. a. relatives Risiko) und den dazugehörigen Konfidenzintervallen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.
- Nichtberücksichtigung der vom pU dargestellten Ergebnisse zur Studienpopulation nach 48 und 96 Wochen, da diese keine Aussagen über die Zulassungspopulation erlauben.
- Durchführung der Nutzenbewertung auf Basis der 48-Wochen-Daten aus der Interimsanalyse zur Zulassungspopulation. Ergänzende Darstellung der Ergebnisse nach 96 Wochen zu denjenigen Endpunkten, für die Angaben zur Zulassungspopulation vorlagen (siehe Anhang A).
- Berücksichtigung relevanter Effektmodifikationen für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

## **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [11].

Der pU schätzt seine 3 eingeschlossenen Studien als hoch aussagekräftig ein. Wie in vorherigen Abschnitten beschrieben weicht das Institut bei der Beurteilung einiger Endpunkte von der des pU ab.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Basis der 3 eingeschlossenen Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen für z. B. einen Zusatznutzen möglich. Eine Einschränkung dieser Aussagekraft der Nachweise ist jedoch bei Unsicherheiten je nach Endpunkt möglich.

### **2.7.2.8.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Zulassungspopulation. Diese Bewertung basiert aus Sicht des pU:

- auf einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für UEs von besonderem Interesse (Hautausschläge, neuropsychiatrische Ereignisse und neurologische Ereignisse),
- auf einem Beleg für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt virologisches Ansprechen und
- auf der Äquivalenz im Vergleich zu Efavirenz in den Endpunkten sonstige unerwünschte Ereignisse (inklusive schwerwiegender Ereignisse und Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse), virologisches Versagen (Wirksamkeit und Resistenz), Hautereignisse, psychiatrische Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der pU identifiziert zwar in seinen Subgruppenanalysen potenzielle Effektmodifikatoren, zieht aus diesen Ergebnissen jedoch keine Konsequenzen.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.2.3.2, 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3) ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden. Für die Nutzenbewertung von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz in der Zulassungspopulation werden seitens des Instituts die Ergebnisse nach 48 Wochen aus 3 relevanten Studien zu 9 patientenrelevanten Endpunkten herangezogen. Die Population wurde getrennt nach Männern bzw. Frauen in Subgruppen betrachtet. Die Beleglage wird in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rilpivirin ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

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

Der pU gibt an, dass zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Aussagen des pU zu Surrogatendpunkten befinden sich in Abschnitt 4.5.4 im Dossier. Es finden sich Angaben zur Assoziation der Viruslast und einem kombinierten Endpunkt (AIDS-definierende Erkrankungen / Tod).

Der pU zitiert 4 Publikationen [4-7]. Auf Basis dieser Arbeiten ist eine klare Validität des Surrogats nicht gezeigt. Eine klare Validität setzt voraus, dass anhand der Stärke des Effekts für das Surrogat (hier: Viruslast) valide Aussagen zur Stärke des Effekts für den

patientenrelevanten Endpunkt (hier: AIDS-definierende Erkrankungen / Tod) ableitbar sind (Quantifizierbarkeit). Eine fundierte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser Frage findet sich in einer Arbeit von Michael D. Hughes [12]. Dort ist die Vorhersagefähigkeit von Effekten bezüglich der Viruslast auf Effekte bezüglich des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ mittels einer systematischen Übersicht dargestellt. Eine auf randomisierten Studien basierende Meta-Regression zeigt zwar eine numerische, jedoch statistisch nicht signifikante Korrelation auf Effektebene. Daher ist eine Quantifizierung des Effekts auf den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ anhand der Effekte auf die Viruslast nicht valide möglich.

Grundsätzlich ist jedoch die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet unbestritten, und der primäre Endpunkt virologisches Ansprechen wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingeschätzt:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Virenlast und dem Risiko für AIDS-definierende Erkrankungen / Tod ist sehr deutlich [12].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auch wenn die Viruslast kein validierter Surrogatendpunkt im Sinne eines guten Prädiktors für Effekte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte ist, wurde die Viruslast aufgrund der beschriebenen Sachverhalte als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Somit war die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen grundsätzlich gegeben, aber mit erhöhter Unsicherheit behaftet. Dieser Unsicherheit wird dadurch Rechnung getragen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft wurde.

### **3 Kosten der Therapie**

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Beschreibung der Erkrankung ist hinreichend. Laut Fach- und Gebrauchsinformation [3] ist das Anwendungsgebiet von Rilpivirin wie folgt definiert: Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass der Erfolg einer antiretroviralen Therapie (ART) von einer zuverlässigen Tabletteneinnahme abhängt, die wiederum vor allem von Wirksamkeit, Komplexität des Therapieregimes und unerwünschten Ereignissen abhängt. Rilpivirin soll laut pU im Vergleich zu Efavirenz, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine vergleichbare Wirksamkeit, aber ein besseres Verträglichkeitsprofil besitzen.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

Für die Bestimmung der Prävalenz der GKV-Zielpopulation ergibt sich laut pU für das Jahr 2012 ein Einmaleffekt, da aufgrund einer Änderung der deutsch-österreichischen Leitlinie 2008 [13] eine ART-Initialtherapie nun früher indiziert ist. Die GKV-Zielpopulation speist sich daher aus den bereits diagnostizierten und nun für eine Behandlung indizierten, mithin therapie-naiven Patienten sowie aus den neu diagnostizierten Patienten.

Bei der Herleitung der Zahl der Patienten bezieht sich der pU auf einen Kongressbeitrag des Robert Koch-Instituts [14]. Ausgehend von diesem schätzt der pU, dass die Zielpopulation, d. h. neu diagnostizierte sowie therapie-naive Patienten, welche eine ART-Initialtherapie starten, ca. 10 % der behandelten Patienten des betreffenden Kalenderjahres beträgt. Für das Jahr 2012 geht der pU daher von ca. 5000 Patienten aus, welche eine ART-Initialtherapie starten. Für das Jahr 2013 geht der pU lediglich von ca. 3000 Patienten aus, die eine ART-Initialtherapie starten.

Weiterhin geht der pU davon aus, dass 53 % der nicht vorbehandelten Patienten eine Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml haben und somit dem Anwendungsgebiet entsprechen. Dabei zitiert der pU 3 klinische Studien [15-17], in denen jeweils ca. 50 %, 53 % und 56 % der in den Studien eingeschlossenen, nicht vorbehandelten Patienten eine Viruslast von

≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml haben. Der pU geht daher von einer Zielpopulation von 2650 Patienten für das Jahr 2012 aus.

### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU geht davon aus, dass 89 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, d. h., die GKV-Zielpopulation beträgt laut pU 2359 Patienten.

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Ab dem Jahr 2013 beginnen laut pU lediglich neu diagnostizierte Patienten mit einer ART-Initialtherapie. Die Zahl der neu diagnostizierten schätzt der pU auf Grundlage des Robert Koch-Instituts auf ca. 3000 per annum [18].

Das Institut hält die Angaben des pU in ihrer Größenordnung für plausibel. Jedoch gibt das Institut zu bedenken, dass eine ART-Initialtherapie über Jahre hinweg eingenommen werden kann. Daher steigt die Prävalenz jährlich um die Zahl der inzidenten Fälle.

### **Bewertung**

Die Annahme des pU, dass ca. 10 % aller mit ART behandelten HIV-Patienten eines Jahres mit der ART-Initialtherapie in diesem Jahr begonnen haben, ist aus Sicht des Instituts in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch ergeben sich aus dieser Annahme 5600 bis 5800 ART-Starter für das Jahr 2012 (vgl. Tabelle 3-8 Modul 3). Auch ist aufgrund der Datenlage nicht hinreichend klar, ob der Einmaleffekt, den der pU beschreibt, d. h. mehr therapienaive Erkrankte sind nun für eine ART-Initialtherapie indiziert, sich tatsächlich nur noch auf das Jahr 2012 beschränkt.

Um den Anteil der nicht vorbehandelten Patienten zu bestimmen, die eine Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml haben, zitiert der pU 3 klinische Studien [15-17]. Allerdings ist ungeklärt, ob sich solche Zahlen aus der Studienpopulation auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragen lassen. Somit ist die Schätzung des pU mit hoher Unsicherheit behaftet und die tatsächliche Zielpopulation könnte aus Sicht des Instituts durchaus doppelt so hoch sein wie vom pU angegeben.

### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Der pU geht von einem Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation aus. Das Ergebnis der Nutzenbewertung erbrachte 2 Patientengruppen, für die unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen sind: Für Männer gibt es einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Frauen gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.5).

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7) des Dossiers.

Im Rahmen der ART werden sog. Sockeltherapien als Kombinationspartner zusätzlich zu Rilpivirin oder Efavirenz eingesetzt. Verschiedene Sockeltherapien sind verfügbar. Der pU berechnet die Kosten von 3 Sockeltherapien Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin und Zidovudin/Lamivudin mit. Das Institut berücksichtigt die Kosten der Sockeltherapien jedoch nicht, da diese weder Bestandteil des zu bewertenden Arzneimittels noch Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Außerdem fallen ihre Kosten unabhängig von ihrem jeweiligen Kombinationspartner, d. h. Rilpivirin oder Efavirenz, in gleicher Höhe an.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind korrekt.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch sind korrekt.

#### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben zu den Kosten von Rilpivirin sind korrekt. Für die Kosten von Efavirenz gibt der pU zwar eine große und wirtschaftliche Packungsgröße à 3 x 30 Stück an, berechnet die Kosten aber auf Basis einer Packungsgröße à 30 Stück. Die daraus entstehende Abweichung ist zwar gering, sollte jedoch berücksichtigt werden.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen**

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der Präparate Rilpivirin und Efavirenz an, die sich aus Sicht des Instituts als unvollständig herausstellen.

Der pU gibt an, dass für Rilpivirin keine Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen entstehen. Dem kann das Institut nicht folgen, da laut Fach- und Gebrauchsinformation [3] ein genotypischer Resistenztest vorab durchgeführt werden soll. Für diesen Test wird regelhaft der EBM-Ziffer 32828 in Höhe von 260,00 € abgerechnet.

Für Efavirenz müssen Leberenzyme 6-mal per annum überwacht werden. Für diese Leistungen rechnet der pU mit 20,10 € pro Person per annum. Dem kann das Institut allerdings nicht folgen, stattdessen geht das Institut von 16,40 € für zusätzlich notwendige Leistungen von Efavirenz aus.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Aufgrund der in Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschriebenen Abweichungen geht das Institut von Jahrestherapiekosten pro Patient von rund 5200 € für das Präparat Rilpivirin im ersten Jahr aus, da der genotypische Resistenztest vor der Anwendung durchgeführt werden soll. Für weitere Jahre ist die Angabe des pU (4912,90 €) korrekt. Für das Präparat Efavirenz geht der pU von Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 4495,00 € aus. Dies ist ebenfalls in der Größenordnung korrekt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass aufgrund von Therapieabbrüchen, Kontraindikationen sowie dem Umstand, dass einige Regime der ART-Initialtherapie keinen NNRTI enthalten, der zu erwartende Versorgungsanteil lediglich einem Drittel der Zielpopulation entspricht. Aus Sicht des Instituts kann diese Einschätzung nur bedingt nachvollzogen werden, insbesondere die Annahme, dass auch in Zukunft ein Großteil der ART-Initialtherapiepatienten keine NNRTI enthält, ist nicht hinreichend belegt.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Als Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gibt der pU 2359 an. Aus Sicht des Instituts kann aufgrund der Unsicherheit der in der Herleitung verwandten Daten die GKV-Zielpopulation bis zu doppelt so groß sein. Zudem gibt das Institut zu bedenken, dass eine ART-Initialtherapie über Jahre hinweg eingenommen wird und somit die Summe der behandelten Patienten jährlich steigt. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind in ihrer Größenordnung plausibel.

## **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Rilpivirin und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Die in Modul 2, Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben erscheinen im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml.

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der nachfolgenden Tabelle 18 wird das Ergebnis der Nutzenbewertung von Rilpivirin dargestellt.

Tabelle 18: Zusammenfassung – Rilpivirin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene <b>Männer</b> mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich) von Rilpivirin
2	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene <b>Frauen</b> mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich) von Rilpivirin
HIV: humanes Immundefizienzvirus			

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

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Aufgrund eines Einmaleffekts geht der pU für das Jahr 2012 von einer Zielpopulation von 2359 Patienten aus. Für die nachfolgenden Jahre geht der pU von einer deutlich kleineren Zielpopulation aus. Aus Sicht des Instituts kann aufgrund der Unsicherheit der in der Herleitung verwandten Daten die GKV-Zielpopulation in den kommenden Jahren bis zu doppelt so groß sein, auch da nicht klar ist, ob der Einmaleffekt tatsächlich nur für das Jahr 2012 vorliegt. Zudem gibt das Institut zu bedenken, dass eine ART-Initialtherapie über Jahre hinweg eingenommen wird und somit die Summe der behandelten Patienten jährlich wächst.

Tabelle 19: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Rilpivirin	Zielpopulation gesamt	2359 <sup>a</sup>	Aus Sicht des Instituts kann aufgrund der Unsicherheit der in der Herleitung verwandten Daten die GKV-Zielpopulation in den kommenden Jahren bis zu doppelt so groß sein. Auf Basis der Inzidenzdaten vom Robert Koch-Institut [18] beträgt schätzungsweise das Verhältnis von HIV-infizierten Frauen zu HIV-infizierten Männern n in Deutschland ca. 1:5 <sup>c</sup> .
	davon: Männer <sup>b</sup>	Keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
	Frauen <sup>b</sup>		
<p>a: Angaben des pU  b: Unterteilung des Instituts aufgrund der Erkenntnisse der Nutzenbewertung  c: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus</p>			

#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind aus Sicht des Instituts plausibel. Der Unterschied zwischen den Kostenangaben des pU und den vom Institut berechneten Kosten ergibt sich vor allem dadurch, dass der pU zusätzlich notwendige Leistungen gemäß Fach- und Gebrauchsinformation [3,8] unvollständig dargestellt hat (siehe Abschnitt 3.2.4).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Rilpivirin	Zielpopulation Männer <sup>a</sup> Frauen <sup>a</sup>	4912,90 <sup>b</sup>	Ohne die im Abschnitt 3.2.4 genannten Mängel würden die Jahrestherapiekosten pro Patient rund 5200 € im ersten Jahr betragen <sup>c</sup> . Für die weiteren Jahre ist die Angabe vom pU korrekt.
Efavirenz	Zielpopulation	4495,00 <sup>b</sup>	Diese Angabe ist in ihrer Größenordnung korrekt.
<p>a: Das Institut hat keinen Anlass zu der Annahme, dass die Behandlungskosten sich nach Subgruppen unterscheiden.  b: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.  c: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>			

## 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

*„Rilpivirin (EDURANT®) soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen und Neben- und Wechselwirkungen.*

*Gegenanzeigen sind:*

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*
- *Da es aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion oder einem erhöhten pH-Wert im Magen zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung kommen kann, darf Rilpivirin nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden:*
  - *den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin*
  - *den Tuberkulostatika Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin*
  - *Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol*
  - *dem systemischen Glukokortikoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)*
  - *Johanniskraut (Hypericum perforatum)*

*Daneben bestehen besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bezüglich des Folgenden:*

- *Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die derzeitige antiretrovirale Therapie eine HIV-Erkrankung nicht heilt und dass bei Einnahme von EDURANT weiterhin das Risiko besteht, HIV durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut auf andere Personen zu übertragen. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung einer HIV-Übertragung sollten weiterhin ergriffen werden.*
- *Virologisches Versagen und Resistenzbildung*
- *Herz-Kreislaufsystem*
- *Umverteilung von Körperfett*
- *Immunreaktivierungssyndrom*
- *Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT*

*Es liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.*

*Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.*

*Janssen-Cilag gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.*

*Die Maßnahmen, welche für Rilpivirin im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.“*

## 6 Literatur

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). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO\\_2011-08-04.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf).
3. Janssen-Cilag. Edurant 25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. AIDS 1999; 13(7): 797-804.
5. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, Dabis F et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. AIDS 2000; 14(8): 971-978.
6. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998; 177(1): 40-47.
7. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. Ann Intern Med 1997; 126(12): 929-938.
8. Bristol-Myers Squibb. Sustiva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 29.02.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf).
10. European Medicines Agency. Edurant: European Public Assessment Report; assessment report [online]. 22.09.2011 [Zugriff: 21.03.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002264/WC500118872.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002264/WC500118872.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).

12. 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.
13. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion [online]. 04.03.2010 [Zugriff: 20.03.2012]. URL: [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien\\_28-05-2010\\_V\\_late.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf).
14. Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009): eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten [online]. In: 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; 15.-18.06.2011; Hannover, Deutschland. [Zugriff: 23.03.2012]. URL: [http://www.tularemia-network.com/nn\\_195966/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Surveillance/ClinSurv/ClinSurv-DOEAK-2011-Poster-Infected.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/ClinSurv-DOEAK-2011-Poster-Infected.pdf](http://www.tularemia-network.com/nn_195966/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Surveillance/ClinSurv/ClinSurv-DOEAK-2011-Poster-Infected.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/ClinSurv-DOEAK-2011-Poster-Infected.pdf).
15. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001; 286(20): 2560-2567.
16. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002; 360(9327): 119-129.
17. Easterbrook PJ, Phillips AN, Hill T, Matthias R, Fisher M, Gazzard B et al. Patterns and predictors of the use of different antiretroviral drug regimens at treatment initiation in the UK. HIV Med 2008; 9(1): 47-56.
18. Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. Epidemiologisches Bulletin 2011; (46): 415-426.

## Anhang A – Ergebnisse zur Zulassungspopulation für verfügbare Endpunkte in den relevanten Studien nach 96 Wochen

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung waren die Daten der relevanten Studien nach 48 Wochen, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die Daten nach 96 Wochen noch nicht für alle relevanten Studien mit den jeweiligen Appendizes final vorlagen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Um einen Eindruck von der Ergebnisunsicherheit, die mit der kürzeren Beobachtungszeit verbunden ist, zu erhalten, werden nachfolgend ergänzend die für die Zulassungspopulation verfügbaren Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen aus den Studienberichten C204, C209 und C215 dargestellt.

Da in den Studien a priori Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt virologisches Ansprechen geplant waren und die Ausgangsviruslast ein a priori definiertes Subgruppenmerkmal darstellt, sind für diesen Endpunkt 96-Wochen-Ergebnisse für die Zulassungspopulation (Ausgangsviruslast  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) verfügbar (siehe Tabelle 21).

Des Weiteren enthalten die Studienberichte zum Auswertungszeitpunkt 96-Wochen-Angaben zur Gesamtmortalität in der Zulassungspopulation.

Tabelle 21: Ergänzende Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Rilpivirin vs. Efavirenz (96 Wochen)

	Rilpivirin		Efavirenz		Rilpivirin vs. Efavirenz
	Gesamt N	Ereignisse n (%)	Gesamt N	Ereignisse n (%)	RR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Virologisches Ansprechen</b>					
C204	61	48 (78,7)	56	39 (69,6)	0,70 [0,38; 1,31]
C209	181	149 (82,3)	163	130 (79,8)	0,87 [0,56; 1,35]
C215	187	160 (85,6)	167	133 (80,1)	0,73 [0,46; 1,15]
Meta-Analyse					0,78 [0,59; 1,03] p = 0,085
a: Gemessen mit dem Roche Amplicor HIV-1 Monitor <sup>®</sup> Test Version 1.5 (C204, C209, C215) bzw. mittels COBAS <sup>®</sup> TaqMan HIV-1 Test Version 1.0 (C209, C215) b: Eigene Berechnung: Rilpivirin vs. Efavirenz. Relatives Risiko, Konfidenzintervalle und p-Wert für Nonresponder. KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR: relatives Risiko					

Rilpivirin vs. Efavirenz

Viruslast, Nonresponder, Woche 96

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

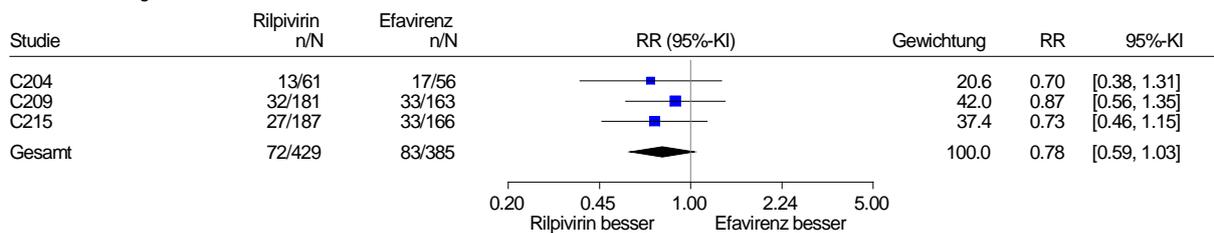


Abbildung 13: Meta-Analyse Viruslast (virologisches Ansprechen, Nonresponder), Rilpivirin vs. Efavirenz (96 Wochen)

Die Anteile von Patienten mit virologischem Ansprechen unterschieden sich zwischen Rilpivirin und Efavirenz nicht maßgeblich. Der Gesamteffekt war – im Gegensatz zu den Ergebnissen in der Zulassungspopulation nach 48 Wochen – nicht mehr statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor (siehe Abbildung 13).

Der positive Effekt basierend auf der Viruslast (virologisches Ansprechen) scheint folglich nicht über einen längeren Zeitraum stabil zu sein. Dieses Ergebnis ist auch deshalb von Bedeutung, als dass es sich bei einer antiretroviralen Therapie um eine lebenslang einzunehmende Medikation handelt. Ob die unterschiedlichen Ergebnisse für Männer und Frauen gleichermaßen gelten, lässt sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht ableiten.

Zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen waren in der Zulassungspopulation (Ausgangsviruslast  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) keine weiteren Todesfälle aufgetreten.

Insgesamt erscheint eine erneute Vorlage der Auswertungen zu diesem Zeitpunkt aus Sicht des Instituts sinnvoll und kann das Ergebnis der Nutzenbewertung verändern.

## Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://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
Stephan, Christoph	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

### Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schafberger, Armin; Deutsche AIDS-Hilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

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 angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*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?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus 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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus 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 und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus 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?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?