

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG am 13.01.2012 mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt (Auftragsnummer A12-02). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) (Nutzenbewertung des IQWiG vom 12.04.2012). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU am 07.05.2012 weitere Daten an den G-BA übermittelt. Der G-BA hat das IQWiG am 07.06.2012 mit der Durchführung einer Nutzenbewertung (entsprechend Abschnitt 2.5 der IQWiG-Nutzenbewertungen [Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens]) der im Dossier vorhandenen und im Stellungnahmeverfahren vom pU nachträglich vorgelegten Daten beauftragt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir) im zugelassenen Anwendungsgebiet (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).

In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Insgesamt lagen 3 für die Bewertung relevante Studien vor (C204, C209 und C215). Keine der 3 Studien wurde mit der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil durchgeführt. Stattdessen wurde in allen 3 Studien Rilpivirin (RIL) in freier Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EMTRI/TENO) verwendet. Die Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach. Alle 3 Studien waren randomisiert und aktiv kontrolliert. Die Durchführung eines direkten Vergleichs auf Basis von 3 RCTs war möglich. In allen 3 Studien wurden antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen HIV-1-Infektion und einer HIV-1-Plasma-Viruslast zu Studienbeginn von ≥ 5000 RNA-Kopien/ml eingeschlossen. In 2 Studien (C204, C215) war neben dem Einsatz von EMTRI/TENO, auch die Gabe anderer Sockeltherapien (bestehend aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) möglich. Aus den relevanten Studien wurden jeweils die Daten der gemäß Fragestellung definierten Zielpopulation für die Bewertung herangezogen (Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO behandelt wurden).

Das Verzerrungspotenzial der 3 Studien wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studienergebnisse wurden bei ausreichender Homogenität in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz (3 RCTs) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächen.

Für die untersuchte Indikation zeigten sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO 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 und keine *klare* Korrelation zwischen den Effekten der Intervention auf das Surrogat und dem patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll [3-6]. 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 auch [7] 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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO. In Subgruppenanalysen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p < 0,2$) für das Merkmal Geschlecht, sodass eine getrennte Betrachtung dieser Subgruppen notwendig war. Dabei zeigte sich bei Männern ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO, bei Frauen jedoch nicht. Insgesamt ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich des virologischen Ansprechens. Ein Zusatznutzen für Frauen ist hingegen für diesen Endpunkt 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 ist für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs und psychiatrische UEs war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis für unerwünschte Hautereignisse war zwar zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO statistisch signifikant unterschiedlich, wies jedoch eine zu geringfügige Effektstärke auf. Die Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UEs wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) meta-analytisch nicht zusammengefasst. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da die Einzelergebnisse aller 3 Studien nicht statistisch signifikant waren. Ein größerer / geringer Schaden bezüglich dieser 5 Endpunkte ist für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Für den Endpunkt neurologische UEs zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringeren Schaden für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO bezüglich des Endpunktes neurologische UEs.

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 der fixen Wirkstoffkombination aus Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil 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 der Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO. Für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ist das Ausmaß „nicht quantifizierbar“, für den Endpunkt neurologische UEs ist das Ausmaß „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) für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml verbleibt ein positives Ergebnis zugunsten der Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO mit dem Ausmaß „beträchtlich“ und der Wahrscheinlichkeit Hinweis (neurologische UEs). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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