

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rilpivirin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Rilpivirin – Fragestellung der Nutzenbewertung

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Intervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Rilpivirin	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b: Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure</p>			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens waren Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen relevant.

#### Ergebnisse

Der pU legte keine Daten vor, aus denen sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließ. Mangels randomisierter kontrollierter Studien schloss der pU für seine Bewertung eine einarmige Studie zu Rilpivirin ein (Studie TM 278-C213, nachfolgend als Studie C213 benannt). Einen indirekten Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebte der pU nicht an.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis einarmiger Studiendesigns sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte möglich. Um einen solchen Effekt ableiten zu können, müsste zunächst die Studie C213 grundsätzlich geeignet sein, Informationen zu Rilpivirin für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Darüber hinaus sind ausreichend sichere Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die entsprechenden Endpunkte notwendig, um eine Abschätzung der Größe des Effekts vornehmen zu können. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Die vom pU eingeschlossene Studie C213 ist eine einarmige Studie und schloss 36 antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder und Jugendliche zwischen  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren mit HIV-1-Infektion ein. 28 der 36 Patienten bilden die für die vorliegende Fragestellung potenziell relevante Teilpopulation, da sie eine Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufwiesen. Bei 89 % der Gesamtpopulation handelte es sich um schwarze / afroamerikanische Patienten und bei 11 % um asiatische Patienten. Für die potenziell relevante Teilpopulation lagen zur Ethnie keine Angaben vor. Alle Patienten erhielten Rilpivirin kombiniert mit jeweils 2 nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Rilpivirin mit Emtricitabin und Tenofovir (20 der 28 Patienten), Rilpivirin mit Lamivudin und Tenofovir (6 der 28 Patienten) sowie Rilpivirin mit Lamivudin und Zidovudin (2 der 28 Patienten). In welchen Dosierungen die NRTI gegeben wurden blieb unklar. Damit war nicht überprüfbar, ob der Einsatz der NRTI gemäß des in Deutschlands gültigen Zulassungsstatus erfolgte. Die primäre Analyse fand nach 24 Wochen statt, eine 2. Analyse wurde nach 48 Wochen durchgeführt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legte der pU keine Daten vor, er suchte auch nicht danach und äußerte sich somit nicht zu Effekten (Gruppenunterschieden zwischen Rilpivirin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Ungeachtet der fehlenden Daten leitete der pU einen Zusatznutzen von Rilpivirin von nicht quantifizierbarem Ausmaß ab.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Rilpivirindaten aus der einarmigen Studie C213 war bei fehlenden Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der folglich fehlenden Untersuchung von Effekten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich.

Neben den oben genannten Gründen bleibt die Eignung der vom pU vorgelegten Rilpivirindaten unklar, und die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu Rilpivirindaten aus einarmigen Studien kann nicht sichergestellt werden.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rilpivirin.

Tabelle 3: Rilpivirin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b: Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.