

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.05.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/RPV im Vergleich mit einer individuellen antiretroviralen Therapie (ART) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-Ribonucleinsäure [RNA]-Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Fragestellung, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt ist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Rilpivirin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen <sup>b</sup>
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wäre im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonucleinsäure	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## **Ergebnisse**

Für Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind ( $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit  $\geq 6$  Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen, werden die beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### ***Studiendesign***

In die Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen) eingeschlossen. Die Studien SWORD-1 und SWORD-2 werden deshalb nur für Aussagen zu dieser Patientengruppe herangezogen. Für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation liegt keine Studie vor.

Bei SWORD-1 und SWORD-2 handelt es sich um offene, parallele RCTs mit identischem Design. In beiden Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert waren ( $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit  $\geq 6$  Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt waren, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufwiesen, untersucht. In den Studien wurde DTG/RPV mit dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, Protease-Inhibitor [PI] oder ein INI) verglichen. Die Studienmedikation wurde gemäß Fachinformation (d. h. gemäß lokaler Fachinformation in den Vergleichsarmen der Studien) verabreicht.

Der primäre Endpunkt beider Studien war das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml). Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erhoben.

Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien SWORD-1 und SWORD-2***

Die inhaltliche Prüfung der untersuchten Patientenpopulation ergab, dass in die Studien SWORD-1 und SWORD-2 überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen) vorlag.

Für Erwachsene ohne Umstellungsindikation wird das Fortführen der bisherigen patientenindividuellen Therapie in den Kontrollarmen der Studien SWORD-1 und SWORD-2 als adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]-Klasse C), virologisches Ansprechen, virologisches Versagen, Cluster-of-Differentiation-4-positiv (CD4<sup>+</sup>)-Zellzahl, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Division of AIDS [DAIDS] Grad 3–4) wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte HIV-assoziierte Ereignisse, HIV-Symptom-Index (HIV-SI) (Symptom Bother Score), Gesundheitszustand (European Quality of Life [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]), Abbruch wegen UEs und die spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt. Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Ergebnisse aus Endpunkten mit niedrigem Verzerrungspotenzial maximal Belege und für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien SWORD-1 und SWORD-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität***

- AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) und ergänzende Betrachtung der Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und Anzahl CD4<sup>+</sup>-Zellzahl

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) noch für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B)

Für den Endpunkt HIV-assoziierte Ereignisse (CDC-Klasse B-Ereignisse) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich

zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Symptomatik gemessen mit dem HIV-SI (Symptom Bother Score)

Für den Endpunkt HIV-SI (Symptom Bother Score) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/RPV. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In den Studien SWORD-1 und SWORD-2 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS Grad 3–4) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Ereignisse, die im DTG/RPV-Arm zum Abbruch wegen UEs führten, waren maßgeblich UEs der System Organ Class (SOC) psychiatrische Erkrankungen und der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24). Dies stimmt mit den Ergebnissen für die spezifischen UEs

psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts überein, für die sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von DTG/RPV zeigt (siehe unten). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

- Spezifische UEs
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden durch DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut- und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/RPV. Darüber hinaus zeigt sich für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4<sup>+</sup>-Zellzahl. Für Patientinnen und Patienten mit einer CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von < 500 Zellen/μl zu Studienbeginn ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Für Patientinnen und Patienten mit einer CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von ≥ 500 Zellen/μl zu Studienbeginn ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs DTG/RPV im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte mehrere Hinweise auf einen höheren Schaden durch DTG/RPV im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI). Zum Teil haben die negativen Effekte das Ausmaß beträchtlich.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie

keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen und bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von DTG/RPV gegenüber dem Fortführen der bisherigen Therapie bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI oder INI).

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml), seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit sowie keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen und bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, legt der pU keine Daten vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von DTG/RPV.

Tabelle 3: Dolutegravir/Rilpivirin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 infiziert und virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), seit ≥ 6 Monaten auf einem stabilen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber NNRTIs oder INIs aufweisen	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen <sup>b</sup>	
ohne Umstellungsindikation		Hinweis auf einen geringeren Nutzen
mit Umstellungsindikation		Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wäre im Vergleichsarm die bisherige Therapie fortzuführen.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

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