

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (RIL/EMTRI/TENO) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.01.2012 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO 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).

Die vom pU gewählte Vergleichstherapie entsprach der vom G-BA vorab festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Ergebnisse

Insgesamt wurden 3 für die Bewertung relevante Studien identifiziert (C204, C209 und C215). Keine der 3 Studien wurde mit der *fixen* Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO durchgeführt, stattdessen wurde in allen 3 Studien Rilpivirin in freier Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir verwendet. Diese Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach.

Die Bewertung des Instituts weicht hinsichtlich der Anzahl relevanter Studien maßgeblich vom Vorgehen des pU ab. Die seitens des Instituts zusätzlich eingeschlossene Studie C204 ist für die Beantwortung der Fragestellung relevant. Der pU hat die Studie C204 ausgeschlossen, obwohl sie den von ihm im Dossier selbst definierten Einschlusskriterien entspricht. Das Institut schätzt jedoch den möglichen Einfluss dieser Studie auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung aufgrund der geringen Anzahl relevanter Patienten als sehr gering ein.

Neben der fehlenden Betrachtung der Ergebnisse der C204-Studie in der Nutzenbewertung ergab sich jedoch ein schwerwiegender Mangel im Dossier des pU: Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt oder potenzielle Effektmodifikatoren untersucht. Gemäß den Dossievorlagen sollen, soweit sinnvoll, mindestens die Faktoren Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium bezüglich einer möglichen Effektmodifikation untersucht werden. Solche Analysen wurden jedoch vom pU im Dossier weder vorgelegt noch wurde der Verzicht auf diese Analysen begründet. Bei der Prüfung weiterer Unterlagen ergab sich für

den Therapievergleich von Rilpivirin und Efavirenz (jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus 2 NRTIs) beim Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Diese Daten belegen bei Männern, nicht aber bei Frauen ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen unter der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz. Die Kenntnis der durch das Geschlecht bedingten Effektmodifikation eines bewertungsrelevanten Endpunktes macht eine Betrachtung dieser Subgruppenergebnisse zwingend notwendig. Eine vollständige Datengrundlage für eine solche Bewertung stand im Dossier des pU nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU. Diese ist insbesondere dadurch bedingt, dass relevante und in den Dossiervorlagen geforderte Subgruppenanalysen vom pU nicht vorgelegt wurden, ohne dass dies vom pU begründet wurde. Darüber hinaus wurde eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflusst.

Vom pU wurde zusätzlich untersucht, ob die Gabe einer vollständigen antiretroviralen Kombinationstherapie als Einzeltablette (Single Tablet Regime [STR]) einen Zusatznutzen im Vergleich zur Gabe von Einzelkomponenten (Nicht-STR-Behandlung) hat. Die vom pU vorgelegten Analysen waren jedoch prinzipiell nicht zur Beantwortung dieser Fragestellung geeignet, da lediglich der Effekt eines Behandlungsschemas „1-mal täglich“ im Vergleich zu einem Behandlungsschema „2-mal täglich“ bei jeweiliger Mehrtablettengabe untersucht wurde.

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

Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.