

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.01.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (im Folgenden RPV/FTC/TDF genannt) für das im November 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet von RPV/FTC/TDF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung bezieht sich auf antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Der pU hat eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, wobei die jeweilige Zulassung der Präparate zu beachten sei. Der pU berücksichtigt in seiner Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar die Individualität der Therapie. Die Tatsache, dass ein Therapiewechsel aus bestimmten Gründen (insbesondere Therapieversagen oder Nebenwirkungen) sinnvoll sein kann – wie der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ausführlich beschreibt – ist jedoch nicht explizit Gegenstand der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU. Für die vorliegende Dossierbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Die Bewertung sollte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) erfolgen. Es sollten nur Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) eingeschlossen werden.

Ergebnisse

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF enthält die RCT GS-US-264-0106. Bei dieser Studie handelte es sich um eine multinationale randomisierte, offene Studie der Phase III zur Zulassungserweiterung von RPV/FTC/TDF. Verglichen wurde RPV/FTC/TDF als Eintablettenregime nach Umstellung von einem antiretroviralen Therapieregime (bestehend aus 1 Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor [PI/r] und 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) mit der Fortführung dieser bestehenden Therapie (stay on baseline regimen [SBR]). Die Studiendauer betrug insgesamt 48 Wochen, die randomisierte kontrollierte Studienphase endete allerdings bereits nach Woche 24.

Die vom pU vorgelegte Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. So wurde in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt und die Studiendauer war mit einer randomisierten kontrollierten Phase von 24 Wochen zu kurz.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Patienten in der Kontrollgruppe, dem SBR-Arm, führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen (1 PI/r und 2 NRTI), in der Studie GS-US-264-0106 fort. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im SBR-Arm 10,7 % aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. So nennt die zweckmäßige Vergleichstherapie unter anderen gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen.“ In der Studie GS-US-264-0106 wurde der Wechselwunsch der Patienten in der randomisierten kontrollierten Studienphase jedoch ignoriert.

Insgesamt wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GS-US-264-0106 nicht umgesetzt.

Studiendauer nicht ausreichend

Die randomisierte kontrollierte erste Phase der Studie GS-US-264-0106 ist mit einer Dauer von 24 Wochen nicht ausreichend lang. Für die vorliegende Fragestellung wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) als notwendig angesehen. Dies wird in Abschnitt 2.7.2.1 ausführlich begründet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 2: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.