

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ibalizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit einem multiresistenten humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und für die kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ibalizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1	

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 RCTs mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

#### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da zu Ibalizumab keine Daten aus vergleichenden Studien vorliegen, sucht der pU nach weiteren Untersuchungen, die einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ermöglichen. Die Suche des pU ergab für die Intervention die nicht vergleichenden Studien TMB-301 und TMB-311 und für die Vergleichstherapie die RCT TNX-355.03. Der vom pU vorgelegte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibalizumab nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

### ***Studienpool des pU***

#### *Studien mit der Intervention*

##### Studie TMB-301

Die Studie TMB-301 ist eine 25-wöchige, 1-armige Studie zu Ibalizumab in Kombination mit einer patientenindividuellen optimierten Basistherapie (OBT). In diese Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen, die mindestens 6 Monate eine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten haben und 8 Wochen vor dem Screening mit einer stabilen, aktiven ART behandelt wurden. Die multiresistente HIV-1-Infektion wurde definiert als Viruslast  $> 1000$  Kopien/ml sowie nachgewiesene Resistenz gegenüber jeweils mindestens einem Medikament aus 3 ART-Klassen (Drei-Klassen-Resistenz). Insgesamt wurden in die Studie 40 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die die Studie TMB-301 abgeschlossen hatten, konnten ihre Behandlung mit Ibalizumab + OBT in der Extensionsstudie TMB-311 (Kohorte 1) fortsetzen.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung von Ibalizumab entspricht der Fachinformation. Die OBT wurde nach Wahl der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes auf Grundlage der Therapiegeschichte und der Testergebnisse zur Virusresistenz zusammengestellt.

Primärer Endpunkt der Studie TMB-301 war die Reduktion der Viruslast um  $\geq 0,5 \log_{10}$  von Tag 7 bis Tag 14.

##### Studie TMB-311

Die Studie TMB-311 ist eine 2-armige Parallelgruppenstudie zu Ibalizumab + OBT. In beide Studienkohorten wurden mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen. Die Definition einer multiresistenten Erkrankung entsprach der in der Studie TMB-301. In Kohorte 1 wurden insgesamt 41 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Ibalizumab bereits z. B. in anderen Studien erhalten hatten. In dieser Kohorte wurde die Behandlung mit der bereits bestehenden Dosierung von Ibalizumab und der patientenindividuellen OBT fortgesetzt. In die Kohorte 2 wurden 38 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor noch nicht mit Ibalizumab behandelt wurden. Diese erhielten Ibalizumab zusammen mit der patientenindividuellen OBT gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Primäre Endpunkte der Studie TMB-311 waren die Reduktion der Viruslast um  $\geq 0,5 \log_{10}$  an Tag 7 (nur Kohorte 2) und unerwünschte Ereignisse.

### *Studie mit der Vergleichstherapie*

#### Studie TNX-355.03

Die Studie TNX-355.03 ist eine doppelblinde, 3-armige RCT zum Vergleich von 2 Dosierungen von Ibalizumab + OBT mit Placebo + OBT. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die kumulativ mindestens 6 Monate mit einer hochaktiven ART behandelt wurden. Eine nachgewiesene Resistenz gegenüber bestimmten, antiretroviralen Wirkstoffklassen war für den Einschluss in die Studie TNX-355.03 nicht notwendig. Insgesamt wurden 82 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und nach der Zusammenstellung der patientenindividuellen OBT in einem Verhältnis von 1:1:1 auf folgende Studienarme randomisiert zugeteilt:

- Arm A: wöchentlich abwechselnd 15 mg/kg Ibalizumab und Placebo für die ersten 9 Dosen; dann 15 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen + OBT (N = 28)
- Arm B: wöchentlich 10 mg/kg Ibalizumab für die ersten 9 Dosen; dann 10 mg/kg Ibalizumab alle 2 Wochen + OBT (N = 27)
- Placeboarm: wöchentlich Placebo für die ersten 9 Dosen; dann Placebo alle 2 Wochen + OBT (N = 27)

Die in den Ibalizumabarmen (Arm A und B) eingesetzten Therapieregime entsprechen nicht den Vorgaben der Fachinformation. Daher zieht der pU für den Vergleich einzelner Arme ausschließlich den Placeboarm aufseiten der Vergleichstherapie heran. Die verblindete Behandlungsdauer betrug mindestens 16 bis maximal 48 Wochen bzw. bis Therapieversagen. Bei nachgewiesenem Therapieversagen konnten Patientinnen und Patienten aus allen Studienarmen auf die unverblindete Behandlung mit einer neuen OBT und Ibalizumab (15 mg/kg; alle 2 Wochen) wechseln. Nach 48-wöchiger Behandlung mit der Studienmedikation wurden die Patientinnen und Patienten, sowie der Prüfarzt bzw. die Prüfarztin entblindet. Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm, die bis zum Abschluss der doppelblinden Periode Placebo erhalten hatten, konnten in der unverblindeten Phase zu einer Behandlung mit Ibalizumab + OBT wechseln. Insgesamt hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, die Behandlung mit Ibalizumab bis Woche 216 fortzusetzen.

Primärer Endpunkt der Studie TNX-355.03 war die mittlere Veränderung der HIV-1-RNA-Konzentration zu Woche 24.

#### ***Vom pU für den vorgelegten Vergleich eingeschlossene Daten***

Für den Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien addiert der pU auf der Interventionsseite die Studienergebnisse aus der Studie TMB-301 und der Studie TMB-311, Kohorte 1 und 2, wobei aus der Kohorte 1 ausschließlich Daten von Patientinnen und Patienten, die zuvor in der Studie TMB-301 behandelt wurden, berücksichtigt werden. Auf der Vergleichsseite schließt der pU Studienergebnisse aus dem Placeboarm der RCT TNX-355.03 ein.

Um das vorliegende Anwendungsgebiet abzubilden selektiert der pU aus den einzelnen Armen der Studien TMB-301, TMB-311 und TNX-355.03 jeweils eine Teilpopulation mit einem Gesamt-Suszeptibilitäts-Score  $\leq 2$ . Somit schließt er aus den einzelnen Studienarmen Patientinnen und Patienten ein, die eine Virusempfindlichkeit für maximal 2 antiretrovirale Wirkstoffe (neben Ibalizumab) jeglicher Wirkstoffklasse aufweisen.

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***

#### *Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie TNX-355.03 nicht umgesetzt*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe ist im Vergleichsarm der Studie TNX-355.03 nicht umgesetzt. Dies ist darin begründet, dass die Studie TNX-355.03 vor etwa 15 Jahren, zwischen 2004 und 2006 durchgeführt wurde und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein kleiner Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen wurden erst nach der Studie zugelassen. Beispielsweise wurde im Jahr 2007 mit Raltegravir der erste Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der Integrase-Inhibitoren zugelassen. Auch stand nach 2006 eine Vielzahl neuer Wirkstoffe aus bereits bestehenden Wirkstoffklassen zur Verfügung. Außerdem ist seit 2011 zur Verbesserung der Therapieadhärenz der Einsatz von verschiedenen Kombinationspräparaten möglich. Diese Studie ist nicht geeignet den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen ART, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.

Davon unabhängig sind die Ergebnisse der vorgelegten Studien auch aus anderen Gründen nicht interpretierbar. In den Interventionsstudien TMB-301 und TMB-311 erhielten relevante Anteile von Patientinnen und Patienten nicht zugelassene Wirkstoffe als Bestandteil der OBT. Auf der Seite der Vergleichstherapie wechselten insgesamt 70 % der Patientinnen und Patienten aus der vom pU berücksichtigten Teilpopulation zwischen Woche 16 und 48 ihre Behandlung von Placebo + OBT zu einer nicht zulassungskonformen Behandlung mit Ibalizumab + OBT.

Für die Bewertung von Ibalizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ibalizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Ibalizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.