

## 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 Fostemsavir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.03.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir 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, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fostemsavir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	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 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

#### Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU schließt allerdings zum direkten Vergleich von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seine Bewertung die Studie BRIGHTE ein. In Modul 4 A

gibt er an, ergänzend separate matching-adjustierte indirekte Vergleiche (MAIC) durchzuführen, um die Ergebnisse der offenen Phase der Studie BRIGHTE zu unterstützen.

Sowohl die vom pU vorgelegte Studie BRIGHTE als auch die MAIC-Analysen sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird im Folgenden erläutert.

## **Studienpool des pU**

### ***Direkter Vergleich***

#### *Studie BRIGHTE*

Bei der Studie BRIGHTE handelt es sich um eine noch laufende, partiell verblindete, multizentrische Phase-3-Studie mit 2 Kohorten (1 randomisierte Kohorte und 1 nicht randomisierte Kohorte). In die Studie wurden mit antiretroviralen Wirkstoffen vorbehandelte Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion eingeschlossen. Die multiresistente HIV-1-Infektion wurde definiert als HIV-1-RNA-Viruslast  $\geq 400$  Kopien/ml sowie nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und / oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in  $\geq 3$  Wirkstoffklassen.

Patientinnen und Patienten, für die keine vollkommen aktiven antiretroviralen Wirkstoffe verfügbar sind, die zu einer Behandlung kombiniert werden können, wurden in die nicht randomisierte Kohorte eingeschlossen. Diese Patientinnen und Patienten erhielten ab Tag 1 Fostemsavir unverblindet in einer Dosierung von 600 mg 2-mal täglich zusätzlich zu einer optimierten Hintergrundtherapie (OBT).

In die randomisierte Kohorte wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die 1 bis 2 vollkommen aktive antiretrovirale Wirkstoffe aus  $\leq 2$  Wirkstoffklassen verfügbar sind, die zu einer Behandlung kombiniert werden können. Die insgesamt 272 Patientinnen und Patienten wurden einer doppelt verblindeten Behandlung mit Fostemsavir oder Placebo im Verhältnis 3:1 randomisiert zugewiesen. Von Tag 1 bis Tag 8 erhielten die Patientinnen und Patienten entweder Fostemsavir 600 mg (Interventionsgruppe: n = 203) oder Placebo (Vergleichsgruppe: n = 69) 2-mal täglich. Zudem führten die Patientinnen und Patienten ihre gegenwärtig versagende antiretrovirale Therapie (ART) fort. Beginnend mit Tag 9 gingen alle 272 Patientinnen und Patienten in eine unverblindete Behandlungsphase mit Fostemsavir (600 mg 2-mal täglich) über, in der sie begleitend eine OBT erhielten.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung von Fostemsavir entspricht der Fachinformation. Die OBT wurde nach Wahl der Prüferärztin / des Prüferarztes zusammengestellt.

Die Behandlungsdauer in der Studie BRIGHTE beträgt 96 Wochen. Eine Behandlung über 96 Wochen hinaus war möglich, wenn weiterhin ein klinischer Nutzen für die Patientin / den Patienten bestand.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Veränderung der mittleren  $\log_{10}$  HIV-1-RNA-Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 in der randomisierten Kohorte.

### *Kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Insgesamt erfolgte die Behandlung im Vergleichsarm in den ersten 8 Tagen in der randomisierten Kohorte der Studie BRIGHTE nicht im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1, deren derzeitige ART versagt, liegt eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vor. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie für weitere 8 Tage entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unabhängig davon, ist der randomisierte Vergleich mit einer Dauer von nur 8 Tagen zu kurz, um langfristige Effekte von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den chronischen Verlauf der multiresistenten HIV-1-Infektion zu beurteilen.

### *Unsicherheit in der Studie BRIGHTE hinsichtlich der Patientenpopulation*

In die Studie BRIGHTE wurden Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und / oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in  $\geq 3$  Wirkstoffklassen eingeschlossen. In der Studienpublikation wird beschrieben, dass für die Patientinnen und Patienten keine funktionsfähige antiretrovirale Kombinationstherapie zur Verfügung stand, da mindestens 4 von 6 antiretroviralen Wirkstoffklassen (nukleosidische / nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI], nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NNRTI], Integrase-Inhibitoren [INI], Protease-Inhibitoren [PI], CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5[CCR5]-Antagonisten, Entry-Inhibitoren) ausgeschöpft waren. Teilweise aktive Wirkstoffe wurden bei der Einstufung, ob eine Wirkstoffklasse ausgeschöpft war, allerdings nicht berücksichtigt. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) weist im European Public Assessment Report (EPAR) darauf hin, dass nicht spezifiziert war, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten in der Studie BRIGHTE verfügbar waren und zur Konstruktion der OBT eingesetzt werden konnten. Zusammenfassend ist unklar, ob alle in die Studie BRIGHTE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vorliegende Indikation abbilden, indem sie eine multiresistente HIV-Infektion aufweisen und für die kein supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

### *Indirekter Vergleich*

Der pU gibt in Modul 4 A an, ergänzend separate MAIC-Analysen der Langzeitergebnisse über 96 Wochen durchzuführen, um die Ergebnisse der offenen Phase der Studie BRIGHTE zu unterstützen. In die MAIC-Analysen gehen aufseiten der Intervention Daten aus der Studie BRIGHTE (Fostemsavir plus OBT) ein. Aufseiten der Vergleichstherapie zieht der pU den Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 (gepoolte Daten zu Placebo plus OBT) bzw. die 1-armige Studie TMB-301 (Ibalizumab plus OBT) sowie die 1-armige Studie VIKING-3 (OBT inklusive Dolutegravir) heran.

Die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Darüber hinaus sind die vorgelegten MAIC auch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen für Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und

VIKING-3 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abbilden. Unabhängig davon, bereitet der pU die Methodik der durchgeführten MAIC-Analysen in Modul 4 A unzureichend auf.

*Vom pU für die zweckmäßige Vergleichstherapie vorgelegte Studien*

*BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2*

Bei den Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 handelt es sich um doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte RCTs zu Raltegravir. Die Studien wurden zwischen 2006 und 2011 durchgeführt. Eingeschlossen wurden INI-naive Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit einer HIV-1-RNA-Viruslast > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegen mindestens 1 Wirkstoff in jeder der 3 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI).

*TMB-301*

Die Studie TMB-301 ist eine 1-armige Studie zu Ibalizumab, die zwischen 2015 und 2016 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Viruslast von > 1000 Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber mindestens 1 antiretroviralen Wirkstoff in jeder der 3 Wirkstoffklassen (NRTI, NNRTI, PI).

*VIKING-3*

Die Studie VIKING-3 ist eine 1-armige Studie zu Dolutegravir, die von 2011 bis 2015 durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene, INI-erfahrene Patientinnen und Patienten mit einer HIV-1-RNA-Viruslast von  $\geq 500$  Kopien/ml und einer Resistenz gegenüber Raltegravir und / oder Elvitegravir und  $\geq 2$  anderen Wirkstoffklassen.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien nicht umgesetzt*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe ist im Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 bzw. BENCHMRK-2 sowie der 1-armige Studie VIKING-3 nicht umgesetzt. Dies ist darin begründet, dass die Studien vor etwa 6 bis 15 Jahren, zwischen 2006 und 2015 durchgeführt wurden und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen wurde erst nach Beendigung der Studien zugelassen. Auch für die im Jahr 2015 begonnene Studie BRIGHT mit der Intervention Fostemsavir ist fraglich, ob sie den aktuellen Versorgungsstandard widerspiegelt. Für die Studie VIKING-3 bzw. TMB-301 ist zudem unklar, ob Dolutegravir (als Teil der OBT) bzw. Ibalizumab (plus OBT) für alle Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Studien daher nicht geeignet, den Verlauf der multiresistenten HIV-Infektion unter einer wirksamen oder teilweise wirksamen patientenindividuellen antiretroviralen Therapie, die aktuell verfügbare Therapieoptionen ausschöpft, abzubilden.

Weitere Limitationen der Studien TMB-301 und VIKING-3

Die in den Studien TMB-301 sowie VIKING-3 eingesetzte Behandlung zu Studienbeginn entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den Empfehlungen der Leitlinien. Die Studie TMB-301 erfüllt zudem nicht die Mindeststudiendauer von 48 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Des Weiteren erhielten in der Studie TMB 301 45 % der Patientinnen und Patienten Fostemsavir als Teil ihrer OBT. Für diese Patientinnen und Patienten ist demnach unklar, inwiefern die Studienergebnisse auf die Intervention Ibalizumab oder auf Fostemsavir als Teil der OBT zurückzuführen sind.

Unzureichende Aufbereitung der MAIC

Unabhängig von der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU in die MAIC-Analysen eingeschlossenen Studien sowie der weiteren genannten Limitationen, bereitet der pU die durchgeführten MAIC in Modul 4 A des Dossiers unzureichend auf. So legt der pU für die MAIC-Analysen zum einen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier vor. Daher ist unklar, inwieweit die Daten, die in die MAIC-Analysen eingehen, vollständig sind. Zum anderen findet sich in Modul 4 A des Dossiers keine hinreichende Aufbereitung der Methodik der vom pU aufseiten der Vergleichstherapie herangezogenen Studien sowie der Patientencharakteristika. Somit ist nicht beurteilbar, ob die Studie BRIGHTE und die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und VIKING-3 hinsichtlich prognostischer und prädiktiver Faktoren hinreichend vergleichbar sind.

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

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

Tabelle 3: Fostemsavir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht	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 die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus 1		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.