

## 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 Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir (im Folgenden Rilpivirin + Cabotegravir), 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 auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-Ribonukleinsäure [RNA]-Kopien/ml), ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor(INI)-Klasse in der Vergangenheit.

#### *Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Rilpivirin + Cabotegravir*

Bei dem Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Rilpivirin + Cabotegravir werden in der Einleitungsphase die Wirkstoffe Rilpivirin + Cabotegravir zunächst für 4 Wochen oral verabreicht. Danach erfolgt die Umstellung auf die intramuskuläre Applikationsform der beiden Wirkstoffe nach einem von 2 zugelassenen Behandlungsschemata entweder alle 2 Monate (Q2M) oder 1-mal monatlich (Q1M). Die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase und intramuskulärer Applikation.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rilpivirin + Cabotegravir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen <sup>b</sup> .
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation stellt die Fortführung der bisherigen Therapie die angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure	

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.

Wie oben beschrieben, umfasst das Anwendungsgebiet von Rilpivirin + Cabotegravir die 2 zugelassenen Behandlungsschemata Q1M und Q2M. Der pU bearbeitet in seinem Dossier in einem adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich das Q2M-Behandlungsschema, mit der Begründung, dass lediglich die Q2M-Applikation in den Verkehr gebracht werde.

Im Folgenden werden die vom pU vorgelegten Daten zum Q2M-Behandlungsschema bewertet.

## Ergebnisse

### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt für die Bewertung von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M gegenüber einer individuellen ART einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vor.

Der pU hat für seinen indirekten Vergleich für Rilpivirin + Cabotegravir Q2M die Studie ATLAS-2M mit dem Brückenkompator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M identifiziert und auf der Seite des Komparators die Studien ATLAS und FLAIR. Für alle 3 Studien liegen Ergebnisse für einen Datenschnitt nach 48 Wochen vor, für die Studien ATLAS-2M und FLAIR zusätzlich auch nach 96 Wochen. Mit der Begründung eines Informationsgewinns auf Basis von Ergebnissen nach 96 Wochen Behandlungsdauer begrenzt der pU seinen Studienpool auf die Studien ATLAS-2M und FLAIR. Abweichend vom pU wird auch die Studie ATLAS als relevant eingeschätzt.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei einer chronischen Erkrankung wie HIV ist eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen erforderlich. Dies entspricht auch den Einschlusskriterien des pU. Eine Betrachtung von Ergebnissen nach 96 Wochen Behandlungsdauer ist sinnvoll, rechtfertigt aber nicht den Ausschluss der Studie ATLAS aus dem Studienpool. Der pU legt in Anhang 4-I des Dossiers einen adjustierten indirekten Vergleich mit den 3 Studien ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS auf Basis der Ergebnisse nach 48 Wochen ergänzend vor, sodass die Daten für diesen Studienpool ebenfalls zur Verfügung stehen.

In die Studien ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation (entsprechend der Voraussetzung im Anwendungsgebiet [Erwachsene, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind]) eingeschlossen.

#### *Studie ATLAS-2M*

Bei der Studie ATLAS-2M handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich zu Q1M untersucht. In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, Protease-Inhibitoren (PIs) oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Weiterhin konnten Patientinnen und Patienten aus der Studie ATLAS in die Studie ATLAS-2M wechseln.

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor mit einer ART bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI behandelt wurden. Die Teilpopulation der Studie ATLAS-2M umfasst 327 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 327 im Vergleichsarm. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Dosierung und Verabreichung von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M sowie Q1M entspricht der Zulassung.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

#### *Studie ATLAS*

Bei der Studie ATLAS handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Rilpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu einer individuellen ART untersucht. In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren.

Insgesamt wurden 618 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und 310 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 308 in den Vergleichsarm zugeteilt. Die Behandlung mit Ralpivirin + Cabotegravir Q1M erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

#### *Studie FLAIR*

Bei der Studie FLAIR handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die Ralpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) untersucht. In die Studie wurden therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion (HIV-1-RNA  $\geq$  1000 Kopien/ml) eingeschlossen, die vor der Randomisierung für 20 Wochen eine Therapie mit ABC/DTG/3TC erhielten. Nach einer 16-wöchigen Behandlung mit ABC/DTG/3TC mussten die Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sein, um nach weiteren 4 Wochen auf einen der beiden Behandlungsarme (Ralpivirin + Cabotegravir Q1M oder ABC/DTG/3TC) randomisiert zu werden. Insgesamt wurden 566 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (N = 283) oder den Vergleichsarm (N = 283) randomisiert. Die Behandlung mit Ralpivirin + Cabotegravir Q1M und ABC/DTG/3TC erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

#### ***Fehlende Ähnlichkeitsprüfung der eingeschlossenen Studien***

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit. Der pU untersucht die Ähnlichkeit der von ihm eingeschlossenen Studien in Modul 4 A nicht. Es fehlt jegliche, die Ähnlichkeit prüfende, Aufarbeitung der Studie ATLAS-2M im Vergleich zu den Studien FLAIR und ATLAS.

Für die Studie ATLAS-2M liegen in Modul 4 A für die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika (Krankheitsschwere und -dauer; Dauer und Art der Vortherapie) kaum Informationen vor. Damit ist schon die Voraussetzung für eine ausreichende Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien nicht gegeben. Zudem bestehen beispielsweise bereits zwischen den beiden Studien ATLAS und FLAIR auf der ART-Kante des indirekten Vergleichs teils deutliche Unterschiede in der Dauer (52 Monate vs. 20 Wochen) und Art der Vorbehandlung (NNRTI + 2 NRTI vs. ABC/DTG/3TC) der Patientinnen und Patienten.

Insgesamt führen die fehlenden Angaben zu den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in der Studie ATLAS-2M sowie die fehlende Ähnlichkeitsprüfung dazu, dass der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Ralpivirin + Cabotegravir Q2M im

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar ist. Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

**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 Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der pU hat in seinem Dossier das Anwendungsgebiet von Rilpivirin + Cabotegravir bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit HIV-1 infiziert und auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit und bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, nur partiell bearbeitet. Das Q1M-Behandlungsschema bearbeitet der pU nicht, obwohl 2 RCT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Für das Q2M-Behandlungsschema legt der pU einen indirekten Vergleich vor, der wegen methodischer Mängel für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation hat der pU keine Daten vorgelegt. Insgesamt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rilpivirin + Cabotegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir.

Tabelle 3: Rilpivirin + Cabotegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation stellt die Fortführung der bisherigen Therapie die angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.