

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin**

Vom 5. Juli 2012

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	10

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rilpivirin ist der 15. Januar 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 16. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A12-04) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre

therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Rilpivirin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rilpivirin (Edurant®) gemäß Fachinformation:

Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Weitere für die Behandlung von HIV-Infektionen bei erwachsenen Patienten zugelassene Wirkstoffe:

- Proteaseinhibitoren (PI):  
Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Ritonavir ("Boosterung")
- Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI):  
Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabin
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):  
Nevirapin, Efavirenz, Etravirin
- Andere antivirale Mittel:  
Enfuvirtid (Fusionshemmer), Raltegravir (Integraseinhibitor), Maraviroc (CCR5-Antagonist)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Ritonavir ("Boosterung")

Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI):

Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabin

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Nevirapin, Efavirenz

Andere antivirale Mittel:

Raltegravir

2. Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Initialtherapie der HIV-1-Infektion stehen NRTI, NNRTI, Proteaseinhibitoren und ein Integraseinhibitor zur Verfügung. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Kombinationen aus zwei NRTI mit einem NNRTI oder einem Proteaseinhibitor oder mit Raltegravir haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen. Dabei zeigt die Kombination mit einem NNRTI sehr gute Wirksamkeit und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, während die Kombination mit einem Proteaseinhibitor bei etwas geringerer Wirksamkeit ein geringeres Risiko der Resistenzentwicklung aufweist. Die Kombination mit Raltegravir erscheint Efavirenz gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen für Raltegravir noch fehlen. Als NNRTI-Kombinationspartner werden Efavirenz (mit Einschränkung bei Schwangerschaft) oder Nevirapin (mit Einschränkung bei Lebererkrankung) empfohlen. Als NRTI-Komponente werden Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin bevorzugt empfohlen.

5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Aus der unter Punkt 4 dargestellten Evidenz ergeben sich als Therapieoptionen für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml die Kombination des NNRTI Efavirenz mit den bevorzugt empfohlenen NRTI-Kombinationen Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

"Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)."

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Metaanalyse der Ergebnisse von drei randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt, den Studien C204 (*A phase II b randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects*), C209 (*Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1, ECHO*) und C215 (*Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1, THRIVE*).

Von den insgesamt 1.736 in die Studienauswertung eingeschlossenen Patienten stellen 1.550 Patienten (C204 = 182, C209 = 690, C215 = 678) die Ausgangspopulation dar (im Folgenden "Studiengesamtpopulation"). Davon bilden die 815 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml (C204 = 117, C209 = 344, C215 = 354) die "Zulassungspopulation". Die Patienten wurden in den Prüfarmen mit 25 mg/d Rilpivirin (429 Patienten, davon 300 Männer und 109 Frauen) und in den Vergleichsarmen mit 600 mg/d Efavirenz (386 Patienten, davon 279 Männer und 107 Frauen) jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie (Backbone-Therapie) behandelt. Als Sockeltherapie wurden Tenofovir plus Emtricitabin, Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin angewendet.

Von 429 bzw. 386 Patienten in den Rilpivirin-Armen bzw. in den Efavirenz-Armen erhielten 298 (69,5 %) bzw. 271 (70,2 %) Patienten die Sockeltherapie Tenofovir plus Emtricitabin, 109 (25,4 %) bzw. 97 (25,1 %) Patienten die Sockeltherapie Zidovudin plus Lamivudin und 22 (5,1 %) bzw. 18 (4,7 %) Patienten die Sockeltherapie Abacavir plus Lamivudin.

Die Sockeltherapie Zidovudin plus Lamivudin ist nicht Bestandteil der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Einfluss der Sockeltherapie ist auf Endpunktebene unterschiedlich. Für die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkte "Virologisches Ansprechen (Viruslast)", "Körperliche Gesundheit", "Psychische Gesundheit", "Gesamtrate unerwünschter Ereignisse", "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse", "Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse", "Hautereignisse" und "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" zeigt der Interaktionstest keine Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie. Daher wird die Metaanalyse für diese Endpunkte als für die Beantwortung der Fragestellung "Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie" geeignet bewertet. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird für diese Endpunkte grundsätzlich als Beleg eingestuft. Für den Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" zeigt der Interaktionstest eine moderate Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie und für den Endpunkt "Psychiatrische Ereignisse" eine deutliche Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie. Daher wird die Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers für diese beiden Endpunkte als für die Beantwortung der Fragestellung "Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie" eingeschränkt geeignet bewertet. Eine zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht vorgenommen (siehe Abschnitt "Begründung").

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen die Studienergebnisse für alle im Dossier dargestellten Endpunkte für eine Behandlungsdauer von 48 Wochen ("Woche-48-Daten") für die Studiengesamtpopulation und für die Zulassungspopulation vor, sowie die Studienergebnisse für eine Behandlungsdauer von 96 Wochen ("Woche-96-Daten") für die Studiengesamtpopulation. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer die Woche-96-Daten für die Zulassungspopulation für die Endpunkte "Virologisches Ansprechen" (Männer, Frauen, gesamt), "Hautausschläge" und "Neurologische Ereignisse" sowie die Wochen-48-Daten und die Woche-96-Daten für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC, *system organ class*)" nachgereicht.

Der G-BA legt der Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Woche-48-Daten für die Zulassungspopulation zugrunde, unter unterstützender Berücksichtigung der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren für die Zulassungspopulation vorgelegten Woche-96-Daten.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rilpivirin wie folgt bewertet:

Für antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Rilpivirin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen erreicht wird.

Für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" liegt für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar. Die Woche-48-Daten zeigen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin (89,3 % vs. 83,4 %; AD = 5,9 %; RR 0,65 [0,45; 0,93];  $p = 0,017$ ), für das sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied andeutet ( $p = 0,05$ ;  $I^2 = 73,5\%$  (Dossier) bzw.  $p = 0,048$ ;  $I^2 = 74,3\%$  (IQWiG A12-04, S. 31)). Bei nach Geschlecht getrennter Betrachtung liegt für Männer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin vor (91,3 % vs. 82,4 %; AD = 8,9 %; RR 0,50 [0,32; 0,77];  $p = 0,002$ ), nicht jedoch für Frauen (84,5 % vs. 86,0 %; RR 1,06; [0,58; 1,96];  $p = 0,845$ ) (IQWiG A12-04 S. 31). Die Woche-96-Daten zeigen eine Abschwächung des Subgruppenunterschieds für das Merkmal Geschlecht ( $p = 0,21$ ;  $I^2 = 36,5\%$ ), der Effektgröße und des Effektunterschiedes zwischen der Rilpivirin- und der Efavirenz-Gruppe. Das Ergebnis ist für Männer noch statistisch signifikant (85,7 % vs. 78,5 %; AD = 7,2 %; RR 0,67 [0,44; 1,00];  $p = 0,05$ ); für die Gesamtgruppe jedoch nicht mehr statistisch signifikant (83,2 % vs. 78,5 %; RR 0,78 [0,57; 1,06];  $p = 0,12$ ).

Da der Subgruppenunterschied für das Merkmal Geschlecht zu Woche 96 nur noch als gering bis moderat einzustufen ist, und vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in

der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint, wird die Bewertung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen" nicht nach Geschlechtern getrennt vorgenommen. Für die Gesamtgruppe zeigen die Woche-96-Daten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es liegt daher für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für den Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" zeigt der Interaktionstest eine moderate Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie ( $p = 0,11$ ;  $I^2 = 55,6\%$  (Dossier; nur Studien C209 und C215)). Die zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht berücksichtigt. Bei Betrachtung der Studienergebnisse für die Sockeltherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Ein geringerer oder größerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

In Betrachtung der neurologischen Nebenwirkungen wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" als gering. Die Studienergebnisse zeigen für Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine statistisch signifikante, klinisch relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen. Die Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen ist unmittelbar patientenrelevant. Die häufigsten unerwünschten neurologischen Ereignisse in Prüf- und Vergleichsarm der Studien C209 und C215 waren laut EPAR (European Public Assessment Report) "Schwindel", "Kopfschmerzen", "Somnolenz" und "Konzentrationsstörung".

Um die neurologischen Nebenwirkungen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Neurologische Ereignisse" und der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)". In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Neurologische Ereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* neurologischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" nimmt im Unterschied hierzu keine nachträgliche Auswahl bestimmter Ereignisse vor. Es werden – bis auf diejenigen Ereignisse, die den prioritären *primary* SOCs Infektionen und Neoplasmen zugeordnet werden – alle Ereignisse erfasst, die die SOC "Erkrankungen des Nervensystems" einschließt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Operationalisierung für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" niedriger als für den Endpunkt "Neurologische Ereignisse" bewertet und daher der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen. Die Aussagesicherheit der vorliegenden Metaanalyse zu diesem Endpunkt wird als hinreichend für einen Beleg eingestuft. Der Vergleich der Woche-48-Daten (32,6 % vs. 47,4 %; AD = 14,8 %; RR 0,69 [0,58; 0,82];  $p < 0,0001$ ) mit den Woche-96-Daten (35,2 % vs. 49,1 %; AD = 13,9 %; RR 0,72, [0,61; 0,84];  $p < 0,0001$ ) zeigt für die Zulassungspopulation eine leichte Zunahme der Effektgröße und eine leichte Verringerung des Effektunterschieds bei weiterhin statistisch signifikantem Ergebnis. Die unterstützende Berücksichtigung der Woche-96-Daten führt nicht zu einer Änderung der Bewertung.

Für den Endpunkt "Hautereignisse" liegt für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Um die dermatologischen Nebenwirkungen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Hautereignisse" und der Endpunkt "Hautausschläge" als Untergruppe der "Hautereignisse". Der Endpunkt "Hautereignisse" wird als übergeordneter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen. In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Hautereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* dermatologischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Für den Endpunkt "Hautereignisse" zeigt sich zwischen den Studien eine moderate Heterogenität (IQWiG:  $p = 0,087$ ;  $I^2 = 59,1\%$ ). Eine zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht vorgenommen. Auf Basis der Einzelstudien-ergebnisse zeigte sich in der Studie C215 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin. Die Studien C204 und C209 zeigen jeweils eine statistisch nicht signifikante Vermeidung von Hautereignissen im Trend zugunsten Rilpivirin. Die hohe Heterogenität der Studienergebnisse der Studien C209 und C215 ist in Anbetracht des sehr ähnlichen Studiendesigns nicht nachvollziehbar. Aufgrund dieser Unsicherheit kann ein geringerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

Für den Endpunkt "Psychiatrische Ereignisse" zeigt der Interaktionstest eine deutliche Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie (Dossier:  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 72,8\%$  bzw. IQWiG:  $p = 0,044$ ;  $I^2 = 68,0\%$ ). Die zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht berücksichtigt. Bei Betrachtung der Studienergebnisse für die Sockeltherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis mit Trend zugunsten Rilpivirin für die Sockeltherapie Tenofovir plus Emtricitabin und ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Efavirenz für die Sockeltherapie Abacavir plus Lamivudin. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit Abacavir-Lamivudin-Sockeltherapie ist das Ergebnis unpräzise. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt nur knapp oberhalb der Gruppengleichheit. Der Effekt wird daher als zu geringfügig eingestuft, um die Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Rilpivirin in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin zu rechtfertigen.

Aus den vorgelegten Daten lässt sich für die Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" (körperliche und psychische Gesundheit, SF-36v2) kein Zusatznutzen für Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Hinzu kommt, dass die Verringerung von Nebenwirkungen nicht zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität geführt hat.

Im Rahmen einer wertenden Gesamtbetrachtung der untersuchten Endpunkte gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als gering einzustufen ist. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und keine bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.



## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 1.260 Patienten

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. Der Schätzung der Zielpopulation wurde die Anzahl der mit HIV neudiagnostizierten Patienten entsprechend der Schätzung des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2011 in Höhe von 2.800 Patienten zugrunde gelegt. Es wird davon ausgegangen, dass davon etwa 50 % (1.400 Patienten) eine Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml haben. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der GKV versicherten Patienten, deren Anteil mit 10 % angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 1.260 Patienten als GKV-Zielpopulation für das Jahr 2011 verbleiben.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die europäische Zulassungsbehörde hat aus Nutzen-Risiko-Abwägungen bei höherer Viruslast eine Zulassung abgelehnt, da für diese Patienten die Ansprechrate niedriger war und es häufiger zum Therapieversagen kam. (EPAR, S. 86).

Aus dem EPAR ist ersichtlich, dass es in den Studien C209 und C215 in der Rilpivirin-Gruppe im Vergleich zu der Efavirenz-Gruppe unabhängig von der Ausgangs-Viruslast zu 40 (5,8 %) vs. 10 (1,5 %) NRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NRTI-RAM) kam und zu 38 (5,5 %) vs. 17 (2,5 %) NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NNRTI-RAM). In der Population mit einer Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  Viruskopien/ml kam es zu 7 (1,9 %) vs. 2 (0,6 %) NRTI-RAM und zu 6 (1,6 %) vs. 5 (1,5 %) NNRTI-RAM. Die in der Rilpivirin-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM zeigten Kreuzresistenzen gegenüber allen anderen NNRTI (Efavirenz, Nevirapin, Etravirin) wohingegen die in der Efavirenz-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM immer noch empfindlich gegenüber Etravirin waren. Die post-hoc Analysen bestätigten, dass das beobachtete erhöhte Risiko für auftretende Resistenzen mit Rilpivirin vor allem durch Patienten mit hoher Ausgangs-Viruslast bestimmt wird. Diese Patienten zeigen eine niedrigere virologische Ansprechrate und höhere Raten virologischen Versagens im Vergleich zu Efavirenz. Bei Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  Viruskopien/ml zeigen sich mit Efavirenz vergleichbare Ergebnisse. Weitere Analysen der Ergebnisse sprechen dafür, dass das virologische Versagen mit niedrigerem Rilpivirin-Plasmaspiegel ebenfalls zunimmt. Daher wird in der Fachinformation explizit auf die Einnahme mit der Mahlzeit und auf Arzneimittelwechselwirkungen, die zu einer Verringerung des Rilpivirin-Plasmaspiegels führen können (z.B. Antazida, Protonenpumpen-Inhibitoren, H<sub>2</sub>-Antagonisten) hingewiesen. Da die Auswertungen weiterhin ergaben, dass die Einnahmetreue das virologische Versagen ebenfalls maßgeblich beeinflusst, und wie oben schon erwähnt die Resistenzentwicklung unter Rilpivirin die Therapiemöglichkeiten stärker einschränkt, als die Resistenzentwicklung unter Efavirenz, wird explizit darauf hingewiesen, dass Rilpivirin nur Patienten verordnet werden soll, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.

## 2.4 Therapiekosten

### Sockeltherapie

Da die sich die Sockeltherapie, mit welcher Rilpivirin anzuwenden ist, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Efavirenz anzuwendenden Sockeltherapie unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

### Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

## **3. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH hat mit Schreiben vom 22. September 2011, eingegangen am 26. September 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. November 2011 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Rilpivirin ist 15. Januar 2012.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat 16. Januar 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rilpivirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. April 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Mai 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juni 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung 5. Juli 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	2. November 2011 16. November 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	17. November 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Mai 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juni 2012 19. Juni 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juli 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken