

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Rilpivirin (nAWG)

Vom 16. Juni 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	9
4. Verfahrensablauf	9
5. Beschluss	11
6. Anhang	15
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	15
B. Bewertungsverfahren	17
1. Bewertungsgrundlagen	17
2. Bewertungsentscheidung.....	17
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
2.2 Nutzenbewertung	17
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	17
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
2.2.4 Therapiekosten	17
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	18
3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	19
4. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	24
5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	25
6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	25

6.1	Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	25
7.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	26
7.1	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	26
7.2	Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH.....	42
7.3	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	47
B.	Anlagen	53
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	53
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60

A. Tragende Gründe und Beschluss

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

Für Rilpivirin als Wirkstoff des Arzneimittels Edurant[®] mit dem Anwendungsgebiet „Edurant[®] in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml“ wurde erstmals am 28. November 2011 die Zulassung erteilt. Das Arzneimittel Edurant[®] wurde mit Listung in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) am 15. Januar 2012 in Deutschland in den Verkehr gebracht. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung von Rilpivirin mit diesem Anwendungsgebiet am 5. Juli 2012 beschlossen.

Am 20. November 2015 hat Rilpivirin die Zulassung für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf „in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml“ erhalten, die als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Dezember 2015, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA (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 (nAWG) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Rilpivirin (nAWG) 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rilpivirin (nAWG) (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 Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren²]

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche im Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt der Beschluss vom 5. Juli 2012 vor.

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 nicht-medikamentöse 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.

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

zu 1. Neben Rilpivirin sind für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen im Altersbereich von ≥ 12 bis < 18 Jahren grundsätzlich Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Proteaseinhibitoren (PI): Ritonavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Darunavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir
- Nukleosidale oder nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI): Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil
- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Nevirapin, Etravirin
- Integraseinhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
- Andere antivirale Mittel: Enfuvirtin (Entry-Inhibitor),

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet „HIV-1-Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin: Beschluss vom 19. März 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Cobicistat: Beschluss vom 18. September 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Dolutegravir: Beschluss vom 7. August 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG): Beschluss vom 19. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V.
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: Beschluss vom 5. Dezember 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil: Beschluss vom 5. Juli 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V

- Rilpivirin: Beschluss vom 5. Juli 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren. Zur Initialtherapie der HIV-1-Infektion stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in der Altersgruppe der Jugendlichen im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI; Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem Nicht-Nukleosidalen Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) (Efavirenz) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Da Tenofoviridisoproxil bei nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese therapienaive Patientengruppe eine Kombination mit Tenofoviridisoproxil nicht benannt. Damit wird die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Efavirenz in Kombination mit Lamivudin plus Abacavir festgesetzt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rilpivirin (nAWG) zur „Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml“ wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Begründung:

Der Nutzenbewertung liegt die einarmige, unverblindete Phase-II-Zulassungsstudie TMC278-C213 mit 36 Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren zugrunde. Lediglich 28 der 36 Patienten entsprachen der Population im Anwendungsgebiet und hatten zu Beginn der Studie eine Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Untersucht wurde Rilpivirin in der zugelassenen Dosierung von 25 mg in Kombination mit 2 NRTI als sog. Sockeltherapie („Backbone“). Es wurden Daten nach 24 und nach 48 Wochen erhoben und die Endpunkte „Virologisches Ansprechen“, „Mediane Dauer bis zum Erreichen des virologischen Ansprechens“, „Virologisches Versagen“, „Veränderung der CD4-Zellzahl“ sowie unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse untersucht. Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt. Angaben zur Sockeltherapie der Rilpivirin-behandelten Studienpopulation konnten nur für 14 Patienten der Studie identifiziert werden; für diese 14 Patienten lag keine Übereinstimmung mit der Sockeltherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abacavir plus Lamivudin) vor.

Im Stellungnahmeverfahren wurde ein nicht-adjustierter, indirekter Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz für den Endpunkt „virologisches An-

sprechen“ nach Woche 48 nachgereicht. Es wurden vier einarmige Studien zu Efavirenz vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert und einbezogen. Aufgrund erheblicher methodischer Defizite (ungleiche Studienpopulationen, unterschiedliche Operationalisierung von Endpunkten, abweichende Patientencharakteristika, fehlende Übereinstimmung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Backbone, etc.) war der vorgelegte indirekte Vergleich nicht geeignet und kann im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Aufgrund des Studiendesigns und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lässt sich für die Population der 12- bis 17-jährigen Patienten, die von der Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst sind, kein Zusatznutzen ableiten.

Die Studienergebnisse nach Woche 48 für die Endpunkte Mortalität, Virologisches Ansprechen, unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie ergänzend auch der Surrogatendpunkt „Veränderung der CD4-Zellzahl“ wurden im Beschluss deskriptiv aufgeführt.

Fazit:

Auf Basis der Angaben im Dossier, der Nutzenbewertung des IQWiG und der Stellungnahmen zur Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

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

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 10 Patienten.

Der Schätzung der Zielpopulation wurde die Anzahl der mit HIV neudiagnostizierten Patienten im Alter von 13 bis <18 Jahren entsprechend des GEPICquer Registers zum Stichtag 31.03.2016 zugrunde gelegt: von den 130 in Deutschland erfassten, mit HIV infizierten 13- bis 17-jährigen Patienten sind nur 9 Patienten therapienaiv mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Gruppe der 12-jährigen Patienten wurde im Register jedoch nicht erfasst. Demnach sind die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.

3.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Edu-rant® (Wirkstoff: Rilpivirin (nAWG)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2016).

Edurant® ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen. Die empfohlene Dosierung beträgt eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. Auch Efavirenz muss zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingenommen werden.

Da sich für nicht antiretroviral vorbehandelte, therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren die Sockeltherapie, mit welcher Rilpivirin anzuwenden ist, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Efavirenz anzuwendenden Sockeltherapie (Abacavir plus Lamivudin) unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit wird für die Berechnung die wirtschaftlichste Packungsgröße herangezogen. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rilpivirin	1x tgl. 25 mg	kontinuierlich	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz	1x tgl. 600 mg	kontinuierlich	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rilpivirin	25	30	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz	600	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Rilpivirin	422,35 €	420,58 € [1,77 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz	679,89 €	646,38 € [1,77 € ³ ; 31,74 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 31. August 2015, eingegangen am 1. September 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Oktober 2015 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Am 18. Dezember 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rilpivirin (nAWG) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2015 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 (nAWG) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Mai 2016 statt.

³ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.

Mit Schreiben vom 9. Mai 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Darstellung und Bewertung der im Dossier vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. Mai 2016 übermittelt.

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 7. Juni 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Mai 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Mai 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Mai 2016 31. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -
Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a
SGB V – Rilpivirin (nAWG)
(neues Anwendungsgebiet)

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 29.06.2016 B2), wie folgt zu ändern:

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Rilpivirin (nAWG) in dem Anwendungsgebiet „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 ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml“ gemäß dem Beschluss vom 5. Juli 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Rilpivirin (nAWG)

Beschluss vom: 16. Juni 2016

In Kraft getreten am: 16. Juni 2016

BAnz AT 12.07.2016 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2015):

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 Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren⁵]

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche im Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

⁵ Für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt der Beschluss vom 5. Juli 2012 vor.

Studienergebnisse nach Endpunkten aus TMC278-C213 zum Zeitpunkt 48 Wochen⁶

Endpunkt	N	Interventionsarm Rilpivirin; Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)
Mortalität		
Tod	28	Keine Ereignisse
Morbidität		
Virologisches Ansprechen (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) ^{a)}	28	22 (78,6)
Veränderung der CD4-Zellzahl/ μ l	28	MW 214,5; (SD 205,6)
Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	28	27 (96,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	28	5 (17,9)
Abbruch wegen UE	28	0 (0)
Weitere UE nach MedDRA-Systemorganklassen ^{b)}		
Gastrointestinale Erkrankungen	28	14 (50)
Infektionen und parasitäre Erkrankun- gen	28	23 (82,1)
Psychiatrische Erkrankungen	28	7 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	28	10 (35,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28	9 (32,1)
^{a)} gemäß FDA-TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus.		
^{b)} Systemorganklassen, in denen bei mind. 20% der Patienten ein Ereignis beobachtet wurde. N: Anzahl ausgewerteter Patienten		

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

ca. 10 Patienten

⁶ Daten aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Edu-rant® (Wirkstoff: Rilpivirin (nAWG)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letz-ter Zugriff: 26. Mai 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rilpivirin	5.117,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Efavirenz	2.621,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.05.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juni 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 12. Juli 2016
BAnz AT 12.07.2016 B5
Seite 1 von 2

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ralpivirin (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 16. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 29.06.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ralpivirin in dem Anwendungsgebiet „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“ gemäß dem Beschluss vom 5. Juli 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ralpivirin

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2015):

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 Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren¹]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche im Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten aus TMC278-C213 zum Zeitpunkt 48 Wochen²

Endpunkt	N	Interventionsarm Ralpivirin; Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)
Mortalität		
Tod	28	Keine Ereignisse
Morbidität		
Virologisches Ansprechen (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) ^a	28	22 (78,6)
Veränderung der CD4-Zellzahl/ μ l	28	MW 214,5; (SD 205,6)
Lebensqualität		
Es wurden keine Daten erhoben.		

¹ Für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt der Beschluss vom 5. Juli 2012 vor.

² Daten aus dem Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG.



Endpunkt	N	Interventionsarm Rilpivirin; Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)
Nebenwirkungen		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	28	27 (96,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	28	5 (17,9)
Abbruch wegen UE	28	0 (0)
Weitere UE nach MedDRA-Systemorganklassen ^b		
Gastrointestinale Erkrankungen	28	14 (50)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28	23 (82,1)
Psychiatrische Erkrankungen	28	7 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	28	10 (35,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28	9 (32,1)

^a gemäß FDA-TLOVR (Time to Loss of Virologic Response)-Algorithmus.

^b Systemorganklassen, in denen bei mindestens 20 % der Patienten ein Ereignis beobachtet wurde.

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 10 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Edurant[®] (Wirkstoff: Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Mai 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rilpivirin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1-Infektion erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rilpivirin	5 117,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Efavirenz	2 621,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Rilpivirin (nAWG) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

3. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Rilpivirin \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rilpivirin
- **Handelsname:** Edurant®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-01-01-D-209)

- [Modul 1 \(171.5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1302/2015-12-16_Modul1_Rilpivirin.pdf)
- [Modul 2 \(118.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1303/2015-12-16_Modul2_Rilpivirin.pdf)
- [Modul 3 \(741.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1304/2015-12-16_Modul3_Rilpivirin.pdf)
- [Modul 4 \(935.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1305/2015-12-16_Modul4_Rilpivirin.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(69.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1308/2016-04-01_Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(705.3 kB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1307/2016-04-01_Informationen-zVT_Rilpivirin_nAWG.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Rilpivirin (Edurant®)

In Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion für therapienaive Patienten von 12 bis 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ist:

- Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Stand der Information: September 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(251.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1306/Rilpivirin-nAWG_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2016

- Mündliche Anhörung: 09.05.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Rilpivirin%20-%202016-01-01-D-209>) mit **Betreffzeile *Stellungnahme - Rilpivirin - 2016-01-01-D-209***). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.05.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.05.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.01.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28/>)

Zusammenfassende Dokumentation
4. Ablauf der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

1. Gemeinsamer Bundesausschuss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.05.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Rilpivirin (nAWG)**

Stand: 28.04.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

5. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	22.04.2016
ViiV Healthcare GmbH	22.04.2016
Ma (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)	22.04.2016

6. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen-Cilag GmbH	Bardenheuer, Fr. Meyer-Bunsen, Hr. Dr. Sindern, Hr. Dr. Wirth, Hr. Dr.
ViiV Healthcare GmbH	Walli, Hr. Dr. Jansen, Fr.
Ma (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.

6.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Bardenheuer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Meyer-Bunsen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sindern, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wirth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ViiV Healthcare GmbH						
Walli, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Jansen, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ma (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

7. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

7.1 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Edurant®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Das Arzneimittel Rilpivirin wurde von der EU im November 2011 auf der Basis von drei randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen.</p> <p>Im Januar 2012 hat Janssen ein Nutzendossier zur Bewertung eingereicht, welches aufgrund patientenrelevanter Endpunktergebnisse aus besagten drei aktiv kontrollierten Vergleichsstudien (Li et al., 2015) einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber der vom G-BA gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz forderte. Diesem stimmte der G-BA in seiner Bewertung zu.</p> <p>Allgemeine Anmerkungen zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen von Erwachsenen auf Adoleszente</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG wurden für die Population der therapienaiven Adoleszenten ab 12 Jahren mit einer HIV-1 Infektion, die ≤ 100.000 Kopien aufweisen, keine Daten vorgelegt, so dass aus formalen Gründen ein Zusatznutzen von Rilpivirin nicht ausgesprochen wurde.</p> <p>Studien, die zum Nachweis der Wirksamkeit von antiretroviralen Therapien (ART) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden,</p>	<p>Die Ausführungen zur besonderen Problematik von Kinderstudien werden zur Kenntnis genommen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich war aufgrund erheblicher methodischer Defizite nicht geeignet und konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Aufgrund des Studiendesigns der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Studie TMC278-C213 und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lässt sich für die Population der 12- bis 17-jährigen Patienten, die von der Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst sind, kein Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beschränken sich in der Regel auf eine geringe Patientenzahl.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen von Studien mit hoher Evidenz und Validität, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von ART bei Erwachsenen bereits nachgewiesen haben, werden die Studien zu ART bei Kindern und Jugendlichen in erster Linie dazu durchgeführt, um die Pharmakokinetik und Sicherheit in dieser Population zu untersuchen, mit der bei Erwachsenen zu vergleichen und die Dosierung eventuell anzupassen. Dies ist die spezielle und problematische Situation bei Kinderarzneimitteln, bei denen gleichzeitig ein besonders großer medizinischer Bedarf besteht. Intention der Zulassungsbehörden ist, die Zahl der durchzuführenden Studien bei Kindern so minimal wie möglich zu halten. Daher werden zum Beispiel kombinierte Phase-II/III-Studien durchgeführt, die nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch die Dosierung und die Dauer der Behandlung in einer Studie erfassen zu können. Somit wird die benötigte Anzahl an Kindern und Jugendlichen reduziert, die in einer experimentellen Situation behandelt werden.</p> <p>Hinzu kommt, dass in dieser zu bewertenden Indikation weltweit nur sehr wenige Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Neufektion von HIV-1 diagnostiziert werden und noch keine Therapie erhalten haben, und somit die zugrundeliegende Patientenpopulation auch sehr klein ist.</p> <p>Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Studie TMC278-C213 zeigte, dass die Dosierung von Rilpivirin für Kinder und Jugendliche nicht angepasst werden muss und – wie auch bei den erwachsenen Patienten – 25 mg einmal täglich beträgt.</p> <p>Es ist von einer Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse der im Nutzendossier von Rilpivirin mit der Vorgangsnummer 2012-01-15-D-027 für erwachsene Patienten auf die adoleszente Population auszugehen im Sinne der</p>	<p>ableiten.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundprinzipien der Evidenzbasierten Medizin. Im vorliegenden Fall entspricht dies auch den Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA, die im November 2015 angesichts aller verfügbaren Evidenz keine Gründe für die Annahme einer abweichenden Wirkung oder spezifischer Probleme bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sieht (EMA, 2015). Nach Auffassung von Janssen sollte hier somit die Bewertung von Rilpivirin unter Berücksichtigung aller verfügbaren Erkenntnisse erfolgen und nicht alleinig anhand einer idealtypischen, direkt vergleichenden Evidenz.</p> <p>Die Wirksamkeit von Rilpivirin ist aus Sicht von Janssen durch die Studie TCM278-C213 hinreichend belegt.</p> <p>Stellungnahme im Überblick</p> <p>Die wichtigsten Eckpunkte der folgenden Stellungnahme sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>GKV-Patienten in der Zielpopulation:</u> Die im Dossier dargestellte Zielpopulation basiert auf einem konservativen Berechnungsansatz und wird vom IQWiG als Überschätzung bewertet. Eine aktuelle Auswertung des GEPIC^{quer}-Registers, welches Informationen von HIV-infizierten Kindern, Jugendlichen und perinatal infizierten jungen Erwachsenen in Gesamt-Deutschland sammelt (Schwabe and Koenigs, 2016) und ein vollständiges, nationales Register ist, unterstützt diese Aussage. In der Altersgruppe der 13-17-Jährigen lag die Anzahl der therapienaiven Patienten, welche eine Viruslast von ≤ 100.000 Kopien aufwiesen bei $n=9$.• <u>Indirekter Vergleich von Rilpivirin vs. Efavirenz</u> Die von Janssen durchgeführte systematische Literaturrecherche hatte keine Treffer für randomisierte kontrollierte Studien im Anwendungs-	<p>Kommentierung s. S. 33 ff.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gebiet. Es konnten vier prospektive, nicht-randomisierte Studien identifiziert werden, die weitestgehend die Ein-/ Ausschlusskriterien erfüllen.</p> <p>Aufgrund der erheblichen Heterogenität wurde davon abgesehen, einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich im Dossier darzustellen. Janssen begrüßt jedoch die Offenheit des IQWiG gegenüber nicht-adjustierten indirekten Vergleichen und liefert diesen nun im Rahmen der Stellungnahme nach. Aus diesem Vergleich lassen sich keine zusätzlichen Erkenntnisse ableiten.</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Bibliographische Recherche</u> Die von Janssen dargestellte Suche umfasst die zu bewertende Altersgruppe zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren vollständig. Die vom IQWiG vorgeschlagenen zusätzlichen Suchterme beziehen sich auf Altersgruppen deutlich unterhalb von 12 Jahren und sind somit nicht mehr von der Zulassung erfasst.• <u>Informationen zur Studienpopulation</u> Für den ethnischen Hintergrund wurden im Nutzendossier nur Angaben bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie gemacht, nicht aber für die relevante Teilpopulation mit ≤ 100.000 Kopien. Eine weitere Auswertung zeigt, dass die beiden Populationen nahezu identisch sind.• <u>Dosierung der NRTI</u> Aus dem klinischen Studienbericht lässt sich entnehmen, dass auch Patienten, die die Studie abbrechen mussten, alle NRTIs gemäß der deutschen Leitlinie erhalten haben. Vorrangig wurde der Backbone	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
TDF/FTC in der Dosierung 300 mg Tenofovir/200 mg Emtricitabin als Fixkombination verwendet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17ff. Ab- schnitt 3.1.3	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>„Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation stellen grundsätzlich eine Überschätzung dar. Eine aktuellere Abfrage der vom pU verwendeten Datenbank mit dem Abfragedatum 16.02.2016 führt zwar zu einer größeren Zielpopulation (17 bis 119). Insgesamt bleibt jedoch die Einschränkung laut Fachinformation auf Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml sowie auf nicht vorbehandelte Patienten bei der Obergrenze vom pU unberücksichtigt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme Janssen:</u></p> <p>Die im Dossier 2016-01-01-D-209 berechnete GKV-Zielpopulation sah zwischen 11 und 114 Patienten vor, die im Alter zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren sind und eine HIV-1 Diagnose aufweisen. Die Kriterien der Therapienaivität und der Viruslast von ≤ 100.000 Kopien wurden dabei unberücksichtigt gelassen, da hierzu keine publizierten Angaben verfügbar sind. Die berechnete Zielpopulation aus diesem konservativen Ansatz bewertete das IQWiG als Überschätzung. In Kapitel 3.3.6 (Angaben zu Versorgungsanteilen) wurden von Janssen Studieninformationen zugrunde gelegt, um das vollständige Indikationsgebiet zu berücksichtigen. Diese Berechnungen führten unter Berücksichtigung der Viruslast und Therapienaivität zu einer Zielpopulation von 6-57 Patienten.</p>	<p>Der Schätzung der Zielpopulation wurde die Anzahl der mit HIV neudiagnostizierten Patienten im Alter von 13 bis < 18 Jahren entsprechend des GEPICquer Registers zum Stichtag 31.03.2016 (nachgereicht durch den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens) zugrunde gelegt: von den 130 in Deutschland erfassten, mit HIV infizierten 13- bis 17-jährigen Patienten sind nur 9 Patienten therapienaiv mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Gruppe der 12-jährigen Patienten wurde im Register jedoch nicht erfasst. Demnach sind die Angaben insgesamt mit Unsicherheiten behaftet.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Inzwischen liegt Janssen eine Auswertung aus dem GEPIC<i>quer</i> Register vor, welches HIV-infizierte Kinder, Jugendliche und perinatal infizierte junge Erwachsene in Gesamt-Deutschland erfasst (Schwabe and Koenigs, 2016). In diesem vollständigen, nationalen Register befanden sich zum Stichtag 31.03.2016 insgesamt 130 Patienten in der Altersgruppe der 13-17-Jährigen. Diese Altersgruppe ist nahezu identisch mit der des zu bewertenden Anwendungsgebietes. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei dem vorliegenden Register um gesicherte Diagnosen und Therapiedokumentationen handelt, erscheint diese Quelle probat. Zum Vergleich lassen sich Daten aus dem GEPIC<i>quer</i> Register mit denen des RKI gegenüberstellen: das GEPIC<i>quer</i> Register zeigt zum 31.03.2016 insgesamt 221 Patienten in der Altersgruppe 0-12 Jahre. Dem gegenüber steht die Schätzung des RKI, nach welcher die Prävalenz der Altersgruppe 0-15 bei „ca. 200 Patienten“ liegt (Robert Koch Institut, 2014). Es kann also davon ausgegangen werden, dass das GEPIC<i>quer</i> Register eine bessere Abschätzung der tatsächlichen Patientenpopulation wiedergibt.</p> <p>Da hierauch Therapiedaten erfasst werden, lassen sich nicht nur genauere Zahlen zur Prävalenz sondern auch zur Zielpopulation feststellen: von den 130 Patienten in der Altersgruppe der 13-17-Jährigen waren nur neun therapienaive Patienten, welche eine Viruslast von ≤ 100.000 Kopien aufwiesen. Auch wenn der Jahrgang der 12-Jährigen in dieser Gruppe nicht erfasst wurde, so sollte der Zuwachs dieses Jahrgangs in etwa der Größe des Abzugs durch eine reine Berechnung des GKV-Teils entsprechen.</p> <p>Damit können wir mit diesen neuen Erkenntnissen die Position des IQWiG unterstützen, dass die Zielpopulation als äußerst gering zu betrachten ist. Dem Bericht des GEPIC<i>quer</i>-Registers folgend entspricht die Zielpopulati-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	on somit n=9 Patienten. Basierend auf den Annahmen, die im Dossier zugrundegelegt wurden, entspricht der Versorgungsanteil somit n=3.	
Seite 3 letzter Abs. ff.	<p>Indirekter Vergleich von Rilpivirin vs. Efavirenz</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>„Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden keine Studien identifiziert, aus denen sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließe. [...] Einen indirekten Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebt der pU nicht an.“</i></p> <p>Die im Rahmen des Dossiers 2016-01-01-D-209 durchgeführte systematische Literaturrecherche hatte keine Treffer für randomisierte klinische Studien im Anwendungsgebiet erbracht. Es konnten vier prospektive, nicht-randomisierte Studien identifiziert werden, die weitestgehend die Ein-/ Ausschlusskriterien erfüllen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Starr et al., 1999 (open-label; multizentrisch) (Starr et al., 1999) 2. Starr et al., 2002 (Phase-I/II-Studie; open-label; multizentrisch) (Starr et al., 2002) 3. McKinney et al., 2007 (open-label; multizentrisch) (McKinney et al., 2007) 4. Scherpbier et al., 2007 (prospektive Beobachtungsstudie) (Scherpbier et al., 2007) <p>Aufgrund der Heterogenität der Studien wurde der indirekte Vergleich</p>	<p>Im Stellungnahmeverfahren wurde ein nicht-adjustierter, indirekter Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz für den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ nach Woche 48 nachgereicht. Es wurden vier einarmige Studien zu Efavirenz vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert und einbezogen. Die in der Stellungnahme nachgereichten Unterlagen wurden durch das IQWiG nachträglich bewertet. Das Addendum bestätigt, dass aufgrund erheblicher methodischer Defizite (ungleiche Studienpopulationen, unterschiedliche Operationalisierung von Endpunkten, abweichende Patientencharakteristika, fehlende Übereinstimmung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Backbone, etc.) der vorgelegte indirekte Vergleich nicht geeignet war und im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden kann.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>allerdings nicht in das Dossier aufgenommen. Janssen begrüßt die Offenheit des IQWiGs gegenüber nicht-adjustierten indirekten Vergleichen und liefert diesen nun im Rahmen der Stellungnahme nach. Eine detaillierte Darstellung der Charakteristika der Studien und Patientenpopulationen findet sich in einem gesonderten Anhang (Janssen-Cilag, 2016).</p> <p>Von den aufgelisteten vier identifizierten Studien konnten nur für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ Daten aus den Vergleichsstudien aus den entsprechenden Vollpublikationen für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich extrahiert werden. Für den Rilpivirinarm wurden die Daten aus der Studie TMC278-C213 von Janssen verwendet. Für weitere patientenrelevante Endpunkte waren z.T. die entsprechenden Daten in den Originalpublikationen nicht enthalten oder unterschiedlich operationalisiert, z.B. hinsichtlich der Erfassung des Endpunktes oder ein Vergleich war durch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte unmöglich.</p> <p>Für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wurden die Daten der Efavirenz-Behandlungsarme aus den Vergleichsstudien extrahiert, gepoolt und den entsprechenden Daten der Studie TMC278-C213 gegenübergestellt. Dieses Vorgehen entspricht dem von Schöttker et al. (Schöttker et al., 2009) dargestellten Vorgehen für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich. Dadurch ergibt sich für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ ein Odds Ratio von 1,74 [95%-Konfidenzintervall (KI) 0,66; 4,58] (Relatives Risiko: 1,16 [95%-KI 0,93; 1,45]; Risikodifferenz: 0,11 [95%-KI -0,06; 0,28]) (Janssen-Cilag, 2016). Allerdings ist die Interpretierbarkeit dieses Ergebnisses aufgrund der Unterschiede der Patientencharakteristika und der methodischen Limitationen eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs erheblich eingeschränkt.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Seite 12	<p>Bibliografische Recherche</p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch. Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:</i></p> <p><i>Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase und im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in allen Datenbanken die Suche mit den Begriffen „child“ und „adolescent“ (z. B. Janssen-Cilag GmbH, 2015, Modul 4 A, Anhang A, Embase, S. 97, Suchzeilen 9 bis 11) stark eingeschränkt. Nach Abgleich mit den Ergebnissen von Kastner et. al. 2006 werden für eine angemessene sensitive Suche zur Population (in diesem Fall Kinder bzw. Jugendliche) noch weitere Begriffe benötigt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme Janssen:</u></p> <p>Kastner et al. (Kastner et al., 2006) beschreiben in ihrer Arbeit für Suche nach Studien für pädiatrische Medizin (>1 Monat bis ≤18 Jahre) die beste Sensitivität für die boolesche OR-Kombination der drei MeSH Terms „infant, child und adolescent“ (Kastner et al., 2006).</p> <p>Nachfolgend ist dargestellt, welche Altersbereiche die betreffenden MeSH-Terms umfassen:</p> <p>A. Comparison of hand searching and Medline MeSH classification of age categories</p> <table border="1" data-bbox="271 1342 1169 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 1342 533 1391">Hand Search</th> <th data-bbox="533 1342 846 1391">Our Definition</th> <th data-bbox="846 1342 1169 1391">Medline MeSH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Hand Search	Our Definition	Medline MeSH				<p>Dieser Einwand hat keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Demnach sind im Dossier bibliographische Literaturrecherchen klar und transparent darzustellen. Der G-BA legte der Nutzenbewertung die einarmige, unverblindete Phase-II-Zulassungsstudie TMC278-C213 mit 36 Patienten im Alter von ≥12 bis <18 Jahren zugrunde. RCTs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt.</p>
Hand Search	Our Definition	Medline MeSH						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 387 533 419">Category</th> <th data-bbox="533 387 846 419"></th> <th data-bbox="846 387 1160 419">Term Category</th> <th data-bbox="1160 387 1473 419">tion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 419 533 475">Fetus</td> <td data-bbox="533 419 846 475">Fetus</td> <td data-bbox="846 419 1160 475">-</td> <td data-bbox="1160 419 1473 475">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 475 533 531">Newborn</td> <td data-bbox="533 475 846 531">Birth to 1 month</td> <td data-bbox="846 475 1160 531">Infant, newborn</td> <td data-bbox="1160 475 1473 531">Birth to 1 month</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 531 533 587">Infant</td> <td data-bbox="533 531 846 587">> 1 month to < 24 months</td> <td data-bbox="846 531 1160 587">Infant</td> <td data-bbox="1160 531 1473 587">1 to 23 months</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 587 533 643">Preschool</td> <td data-bbox="533 587 846 643">2 years to < 6 years</td> <td data-bbox="846 587 1160 643">Child, preschool</td> <td data-bbox="1160 587 1473 643">2 to 5 years</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 643 533 699">Child</td> <td data-bbox="533 643 846 699">6 years to < 13 years</td> <td data-bbox="846 643 1160 699">Child</td> <td data-bbox="1160 643 1473 699">6 to 12 years</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 699 533 754">Adolescent</td> <td data-bbox="533 699 846 754">13 years to < 19 years</td> <td data-bbox="846 699 1160 754">Adolescent</td> <td data-bbox="1160 699 1473 754">13 to 18 years</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 754 533 810">Adult</td> <td data-bbox="533 754 846 810">19 years to < 45 years</td> <td data-bbox="846 754 1160 810">Adult</td> <td data-bbox="1160 754 1473 810">19 to 44 years</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 810 533 866">Middle age</td> <td data-bbox="533 810 846 866">45 years to < 65 years</td> <td data-bbox="846 810 1160 866">Middle aged</td> <td data-bbox="1160 810 1473 866">45 to 64 years</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 866 533 922">Aged</td> <td data-bbox="533 866 846 922">65 years to < 80 years</td> <td data-bbox="846 866 1160 922">Aged</td> <td data-bbox="1160 866 1473 922">65 to 79 years</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 922 533 978">Aged 80</td> <td data-bbox="533 922 846 978">≥ 80 years</td> <td data-bbox="846 922 1160 978">Aged, 80 and over</td> <td data-bbox="1160 922 1473 978">80 years and over</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 978 533 1034">ND</td> <td data-bbox="533 978 846 1034">Nondiscernible</td> <td data-bbox="846 978 1160 1034">-</td> <td data-bbox="1160 978 1473 1034">-</td> </tr> </tbody> </table>	Category		Term Category	tion	Fetus	Fetus	-	-	Newborn	Birth to 1 month	Infant, newborn	Birth to 1 month	Infant	> 1 month to < 24 months	Infant	1 to 23 months	Preschool	2 years to < 6 years	Child, preschool	2 to 5 years	Child	6 years to < 13 years	Child	6 to 12 years	Adolescent	13 years to < 19 years	Adolescent	13 to 18 years	Adult	19 years to < 45 years	Adult	19 to 44 years	Middle age	45 years to < 65 years	Middle aged	45 to 64 years	Aged	65 years to < 80 years	Aged	65 to 79 years	Aged 80	≥ 80 years	Aged, 80 and over	80 years and over	ND	Nondiscernible	-	-	
Category		Term Category	tion																																															
Fetus	Fetus	-	-																																															
Newborn	Birth to 1 month	Infant, newborn	Birth to 1 month																																															
Infant	> 1 month to < 24 months	Infant	1 to 23 months																																															
Preschool	2 years to < 6 years	Child, preschool	2 to 5 years																																															
Child	6 years to < 13 years	Child	6 to 12 years																																															
Adolescent	13 years to < 19 years	Adolescent	13 to 18 years																																															
Adult	19 years to < 45 years	Adult	19 to 44 years																																															
Middle age	45 years to < 65 years	Middle aged	45 to 64 years																																															
Aged	65 years to < 80 years	Aged	65 to 79 years																																															
Aged 80	≥ 80 years	Aged, 80 and over	80 years and over																																															
ND	Nondiscernible	-	-																																															
	<p>Eine Suche nach den Termini „Child“ und „Adolescent“, wie im Nutzen-dossier für Rilpivirin erfolgt, umfasst nach obigen Angaben den Altersbereich von ≥6 Jahren bis <19 Jahren.</p> <p>Da die Zulassung von Rilpivirin Kinder und Jugendliche ≥12 bis <18 Jahren abdeckt, sind die Suchkriterien „Adolescent“ und „Child“ adäquat. Eine Ausdehnung der Suchkriterien, wie vom IQWiG gefordert, kann die Sensitivität nicht erhöhen.</p>																																																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7 Letzter Absatz	<p>Informationen zur Studie TMC278-C213</p> <p><i>Charakteristika der relevanten Teilpopulation von Studie TMC278-C213 mit ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml</i></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>„Diese Patienten bilden die für die vorliegende Fragestellung potenziell relevante Teilpopulation. Bei 89 % der Gesamtpopulation handelte es sich um schwarze / afroamerikanische Patienten und bei 11 % um asiatische Patienten. Für die potenziell relevante Teilpopulation lagen zur Ethnie keine Angaben vor.“</i></p> <p><u>Stellungnahme Janssen:</u></p> <p>Eine Auswertung zum ethnischen Hintergrund der relevanten Teilpopulation mit ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ergab, dass 10,7% der Studienteilnehmer einen asiatischen Hintergrund haben (Gesamtpopulation: 11 %), bei 89,3 % (Gesamtpopulation: 89 %) handelt es sich um schwarze/afroamerikanische Patienten. Die relevante Teilpopulation weist somit keine Unterschiede zur Gesamtpopulation auf.</p> <p><i>Dosierung der NRTI im Backbone von Studie TMC278-C213</i></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>„Die NRTI sollten nach Wahl des Arztes – je nach Verfügbarkeit und Zulassung des jeweiligen Landes, in dem das Studienzentrum lag (in Studie</i></p>	<p>Der Nutzenbewertung liegt die einarmige, unverblindete Phase-II-Zulassungsstudie TMC278-C213 mit 36 Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren zugrunde. Lediglich 28 der 36 Patienten entsprachen der Population im Anwendungsgebiet und hatten zu Beginn der Studie eine Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen. Die Nutzenbewertung erfolgt gemäß § 7 Absatz 1 AM-NutzenV auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Demnach sind im Dossier alle Daten und Ergebnisse transparent und nachvollziehbar darzustellen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><i>C123: Indien, Südafrika, Thailand, Uganda und USA) – gegeben werden. In welchen Dosierungen die NRTI gegeben wurden bleibt unklar.“</i></p> <p><u>Stellungnahme Janssen:</u></p> <p>Der Backbone sollte gemäß Studienprotokoll nach Wahl des Arztes aus zwei NRTI bestehen: AZT, ABC, oder TDF in Kombination mit 3TC oder FTC, je nach Verfügbarkeit und Zulassung des jeweiligen Landes, in dem das Studienzentrum lag. Der Backbone wurde als Co-Formulierung (z.B.: AZT/3TC, ABC/3TC oder TDF/FTC) oder als Einzelsubstanzen gegeben.</p> <p>Im klinischen Studienbericht ab Seite 1.555 werden für 14 Patienten die Dosierungen der NRTI („ARV Medication“) in den Studienphasen angegeben.</p> <table border="1" data-bbox="277 922 1153 1353"> <thead> <tr> <th>Identifizier</th> <th>Backbone</th> <th>Dosage (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>213-0003</td> <td>AZT/3TC</td> <td>300/150</td> </tr> <tr> <td>213-0005</td> <td>FTC/TDF</td> <td>200/300</td> </tr> <tr> <td>213-0023</td> <td>FTC/TDF</td> <td>200/300</td> </tr> <tr> <td>213-0026</td> <td>FTC/TDF</td> <td>200/300</td> </tr> <tr> <td>213-0031</td> <td>FTC/TDF</td> <td>200/300</td> </tr> <tr> <td>213-0035</td> <td>FTC/TDF</td> <td>200/300</td> </tr> <tr> <td>213-0046</td> <td>FTC/TDF</td> <td>200/300</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der nachfolgenden Übersicht sind diese Dosierungen aufgeführt:</p>	Identifizier	Backbone	Dosage (mg)	213-0003	AZT/3TC	300/150	213-0005	FTC/TDF	200/300	213-0023	FTC/TDF	200/300	213-0026	FTC/TDF	200/300	213-0031	FTC/TDF	200/300	213-0035	FTC/TDF	200/300	213-0046	FTC/TDF	200/300	<p>Angaben zur Sockeltherapie der Rilpivirin-behandelten Studienpopulation konnten nur für 14 Patienten der Studie identifiziert werden; für diese 14 Patienten lag keine Übereinstimmung mit der Sockeltherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abacavir plus Lamivudin) vor.</p>
Identifizier	Backbone	Dosage (mg)																								
213-0003	AZT/3TC	300/150																								
213-0005	FTC/TDF	200/300																								
213-0023	FTC/TDF	200/300																								
213-0026	FTC/TDF	200/300																								
213-0031	FTC/TDF	200/300																								
213-0035	FTC/TDF	200/300																								
213-0046	FTC/TDF	200/300																								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	213-0047	FTC/TDF	200/300	
	213-0048	TDF + 3TC	300/300	
	213-0053	TDF + 3TC	300/300	
	213-0054	FTC/TDF	200/300	
	213-0060	TDF + 3TC	300/300	
	213-0063	FTC/TDF	200/300	
	213-0065	FTC/TDF	200/300	
	Alle Dosierungen entsprechen den deutschen Leitlinien.			

Literaturverzeichnis

EMA 2015. Assessment report: Edurant.

JANSSEN-CILAG 2016. Nicht-adjustierter indirekter Vergleich von Rilpivirin gegenüber Efavirenz. Neuss.

KASTNER, M., WILCZYNSKI, N. L., WALKER-DILKS, C., MCKIBBON, K. A. & HAYNES, B. 2006. Age-specific search strategies for Medline. *J Med Internet Res*, 8, e25.

LI, S. L., XU, P., ZHANG, L., SUN, G. X. & LU, Z. J. 2015. Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naive adults infected with HIV-1: a meta-analysis. *HIV Clin Trials*, 16, 22-29.

MCKINNEY, R. E., JR., RODMAN, J., HU, C., BRITTO, P., HUGHES, M., SMITH, M. E., SERCHUCK, L. K., KRAIMER, J., ORTIZ, A. A., FLYNN, P., YOGEV, R., SPECTOR, S., DRAPER, L., TRAN, P., SCITES, M., DICKOVER, R., WEINBERG, A., CUNNINGHAM, C., ABRAMS, E., BLUM, M. R., CHITTICK, G. E., REYNOLDS, L., RATHORE, M. & PEDIATRIC, A. C. T. G. P. P. S. T. 2007. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*, 120, e416-23.

ROBERT KOCH INSTITUT 2014. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland Stand 2013. Nr. 44.

SCHERPBIER, H. J., BEKKER, V., PAJKRT, D., JURRIAANS, S., LANGE, J. M. & KUIJPERS, T. W. 2007. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children: safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. *Pediatrics*, 119, e705-15.

SCHÖTTKER, B., LÜHMANN, D., BOULKHEMAIR, D. & RASPE, H. 2009. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *GMS Health Technology Assessment*.

SCHWABE, D. & KOENIGS, C. 2016. Querschnittsanalyse zur Situation von HIV-infizierten Kindern, Jugendlichen und perinatal infizierten jungen Erwachsenen in Deutschland GEPICquer. Frankfurt.

STARR, S. E., FLETCHER, C. V., SPECTOR, S. A., BRUNDAGE, R. C., YONG, F. H., DOUGLAS, S. D., FLYNN, P. M., KLINE, M. W. & GROUP, P. S. T. P. A. C. T. 2002. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 21, 659-63.

STARR, S. E., FLETCHER, C. V., SPECTOR, S. A., YONG, F. H., FENTON, T., BRUNDAGE, R. C., MANION, D., RUIZ, N., GERSTEN, M., BECKER, M., MCNAMARA, J., MOFENSON, L. M., PURDUE, L., SIMINSKI, S., GRAHAM, B., KORNHAUSER, D. M., FISKE, W., VINCENT, C., LISCHNER, H. W., DANKNER, W. M. & FLYNN, P. M. 1999. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med*, 341, 1874-81.

7.2 Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH

Datum	22. April 2016
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Edurant®) (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einbeziehung von repräsentativer medizinischer Expertise:</p> <p>Aus Sicht von ViiV Healthcare erfordert die Bedeutung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht nur eine hochprofessionelle methodische Prüfung des Dossiers, sondern ein ebenso hohes Niveau an medizinischer Expertise. Das Einbeziehen nur eines medizinischen Experten stellt dafür bereits eine erste Hürde dar und steht im Ungleichgewicht gegenüber der Zahl der involvierten Methodiker.</p> <p>ViiV sieht hierin die Möglichkeit zu einer Optimierung des Prozesses und schlägt vor, in zukünftigen Verfahren grundsätzlich mehrere Sachverständige zu beteiligen, um den medizinischen Wissensstand besser und umfassender abzubilden. Auch die systematische standardmäßige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften wie bspw. der DAIG ist vor diesem Hintergrund sinnvoll und wünschenswert.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Medizinische Fachgesellschaften werden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens regelmäßig in die Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe nach § 35a SGB V eingebunden.</p>
<p>Die von den Zulassungsbehörden anerkannte Übertragbarkeit der Wirksamkeitsdaten von HIV-Medikamenten von erwachsenen Patienten auf Jugendliche und Kinder sollte auch bei der Bewertung des Zusatznutzens Anwendung finden</p> <p>Publizierte Daten zur HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Histo- und Molekularpathologie bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie die von erwachsenen Patienten ist und dass die Effekte einer antiretroviralen Therapie bei</p>	<p>(s. Antwort S. 28 Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH)</p> <p>Die Ausführungen zur besonderen Problematik von Kinderstudien werden zur Kenntnis genommen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich war aufgrund erheblicher methodischer Defizite nicht geeignet und konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Aufgrund des Studiendesigns der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Studie TMC278-C213 und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lässt sich für die Popula-</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind. Da HIV-Medikamente auf virale Moleküle abzielen, die nicht Bestandteil des menschlichen Organismus sind, ist zu erwarten, dass der Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Zusammenhang zwischen der Exposition und der antiviralen Aktivität in der Population der Erwachsenen und der Kinder bzw. Jugendlichen ähnlich ist. Historisch basiert die klinische Entwicklung neuer Medikamente zur (auf das Virus zielenden) Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen auf pharmakokinetischen Untersuchungen, in denen die Medikamentenexposition bei Kindern und Jugendlichen der bei Erwachsenen angeglichen und die Sicherheit überprüft wird. Demzufolge können Wirksamkeitsdaten bei erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche übertragen werden, wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Diese Übertragbarkeit wird auch von den Fachgesellschaften unterstützt und empfohlen. (1Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014)</p>	<p>tion der 12- bis 17-jährigen Patienten, die von der Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst sind, kein Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 24-6-2014,"

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Dolutegravir"

https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-104/2014-06-24_Wortprotokoll_end_Dolutegravir.pdf (eingesehen am 22-4-2016)

7.3 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2016
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Edurant®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Rilpivirin (Edurant[®]) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Der Wirkstoff Rilpivirin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von = 100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der pädiatrischen Patienten von 12 bis unter 18 Jahre. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Daten der zulassungsbegründenden einarmigen Studie (TM 278-C213) werden als ungeeignet eingestuft.</p>	<p>Auf Basis der Angaben im Dossier, der Nutzenbewertung des IQWiG und der Stellungnahmen zur Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>
<p>Besondere Anforderungen zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln bei Kindern werden in der Nutzenbewertung ignoriert / Zulässigkeit der Extrapolation der Studiendaten nicht geprüft</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Daten</p>	<p>(s. Antwort S. 28 Stellungnahme von Janssen-Cilag GmbH)</p> <p>Die Ausführungen zur besonderen Problematik von Kinderstudien werden zur Kenntnis genommen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich war aufgrund erheblicher methodischer Defizite nicht geeignet und konnte im Rahmen der Nutzenbewertung</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zulassungsbegründenden Studie (TM 278-C213) werden als ungeeignet eingestuft. Aussagen zum Zusatznutzen wären nach Auffassung des Instituts aufgrund des Vorliegens einer einarmigen Studie erst bei dramatischen Effekten möglich.</p> <p>Nach Auffassung des vfa erscheint es inadäquat, die allgemein anerkannten spezifischen Anforderungen zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln bei der besonders schutzbedürftigen Patientenpopulation von Kindern und Jugendlichen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ignorieren. Damit wären die existierenden Bestrebungen konterkariert, sowohl die Entwicklung als auch die Zugänglichkeit von Arzneimitteln zur Verwendung bei der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zu gewährleisten.</p> <p>Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde bei der Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Kindern heißt es: <i>„Provided that reliable pharmacokinetic data support robust dose recommendations, an extrapolation of efficacy data obtained in adults to children may be accepted. However, at least non-comparative data in children on the safety and efficacy of the proposed dose regimens over appropriate time-spans should be provided.“</i> (vgl. EMEA/CPMP/EWP/633/02)</p> <p>Ebenso gelten folgende Besonderheiten bei der Bewertung: <i>„A specific demonstration of antiviral efficacy in paediatric patients is not required. As it is assumed that the PK/PD relation for a direct acting antiviral is roughly similar regardless of the age of the patient, the efficacy of a dose that yields sufficiently similar exposure in children, compared to adults, would be inferred. The parame-</i></p>	<p>nicht berücksichtigt werden. Aufgrund des Studiendesigns der im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Studie TMC278-C213 und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lässt sich für die Population der 12- bis 17-jährigen Patienten, die von der Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst sind, kein Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ters that would be applied to conclude on similarity should be based on available data from the entire development programme, including PK and efficacy data in adults. Therefore non-comparative data in children on the tolerability and safety of the proposed dose regimens as well as documentation of adherence should be generated over appropriate time-spans. (...)</i></p> <p><i>The number of treatment naïve children is low in the EU, and mostly limited to the very young. Older children and adolescents are to a great extent suppressed on successful therapies and those failing in many cases do so for reasons of poor adherence, making them less suitable for clinical trials (and particularly where PK evaluation is crucial).“ (vgl. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3)</i></p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Vorgaben, sollte der G-BA berücksichtigen, dass die aus der Nutzenbewertung implizit ableitbare Forderung nach der Vorlage von Studien höchster Evidenzstufe unmöglich bzw. unangemessen ist. Die dem zulassungsgemäßen Einsatz des Arzneimittels zugrunde liegende Therapiesituation ist, nach Auffassung des vfa, durch besondere Umstände geprägt, die es rechtfertigen, von dem Erfordernis der Durchführung und Vorlage einer zusätzlichen, randomisiert-kontrollierten Studie zur Bewertung des Zusatznutzens abzusehen. Es erscheint im vorliegenden Fall erforderlich, Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe in Verbindung mit der Einschätzung der Zulassungsbehörde zur Zulässigkeit der Extrapolation der Studiendaten (der Erwachsenen auf die der Kinder) zur Nutzenbewertung heranzuziehen, auch unter Berücksichtigung der Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Stu-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dien.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

B. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Mai 2016
von 11.05 Uhr bis 11.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Janssen-Cilag GmbH:

Frau Bardenheuer
Herr Dr. Meyer-Bunsen
Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Wirth

Angemeldete Teilnehmer der Firma ViiV Healthcare GmbH:

Frau Jansen
Herr Dr. Walli

Angemeldete Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind zweigleisig unterwegs. Wir sind zum einen hier im Stellungnahmeverfahren für ein neues Anwendungsgebiet für Rilpivirin. Parallel dazu läuft noch ein Freistellungsantragsverfahren, in dem wir uns derzeit noch in einer streitigen Auseinandersetzung befinden. Das eine Verfahren – das Freistellungsantragsverfahren – hemmt nicht das Verfahren, das jetzt hier durchgeführt wird, sondern nach hiesiger Rechtsauffassung laufen die beiden Verfahren parallel, zumindest bis es eine gerichtliche Entscheidung zum Freistellungsantragsverfahren gegeben hat. Deshalb ist es aus unserer Sicht wichtig und zielführend und richtig, dass wir uns heute über das neue Anwendungsgebiet für Rilpivirin unterhalten. Wir haben hier eine Erstreckung der Zulassung auf Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 30. März 2016, zu der Janssen-Cilag GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, ViiV Healthcare GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenden begrüßen, damit Sie dort einzeln aufgeführt sind. Das sind Frau Bardenheuer, Herr Dr. Meyer-Bunsen, Herr Dr. Sindern und Herr Dr. Wirth von Janssen-Cilag, Herr Dr. Walli und Frau Jansen von ViiV Healthcare sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Wir wollen wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, kurz aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte, die auf die Dossierbewertung des IQWiG vorgetragen worden sind, noch einmal darzustellen. Für mich wäre wichtig, dass wir uns dann über den Stellenwert von Rilpivirin für Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren unterhalten. Die Patientenpopulation und die Größe der Patientenpopulation müssen noch einmal besprochen werden. Es geht um die Frage, ob die Daten der einarmigen Studie heranzuziehen sind und ob die vorgelegten Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sein können. Bedauerlicherweise haben die Fachgesellschaften keine Stellungnahmen abgegeben, sodass wir heute keine Fachgesellschaft hier haben, um, was den Stellenwert der Therapie angeht, die Dinge mit den Fachgesellschaften und mit klinischen Praktikern erör-

tern zu können. Aber die Situation bezogen auf die Stellungnahmen ist schlicht und ergreifend so.

Vorschlag: Das erste Wort hat der pharmazeutische Unternehmer. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr gerne nutzen wir die Möglichkeit zur Stellungnahme hier im Nutzenbewertungsverfahren für die Erweiterung der Zulassung von Edurant®. Zu Beginn möchte ich aber meine Kollegen und mich kurz vorstellen. Da ist zu meiner linken Herr Dr. Wirth, der für den Bereich Market Access für Infektionskrankheiten bei Janssen verantwortlich ist und maßgeblich das Dossier erstellt hat, zu meiner Rechten Herr Dr. Meyer-Bunsen aus unserer Medizinabteilung sowie Frau Bardenheuer, die als Epidemiologin bei uns tätig ist. Mein Name ist Jan Sindern, ich leite bei Janssen den Bereich Market Access.

Herr Professor Hecken, Sie hatten einige Punkte angesprochen, die aus unserer Sicht wesentlich sind und auf die ich in unserem Eingangsstatement auch kurz eingehen möchte. Zunächst: Der Wirkstoff Rilpivirin hat für Janssen einen hohen Stellenwert und ist Gegenstand weiterer klinischer Forschung im Indikationsgebiet HIV. Bei dem Verfahren, um das es allerdings heute geht, handelt es sich nur um einen kleinen Ausschnitt aus diesem Indikationsgebiet. Es geht um die antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten in der Adoleszenz mit einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml. Wie wir in unserer schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben, zeigt die Auswertung des GEPICquer-Registers, dass die Zielpopulation nur etwa neun Patienten umfasst. Aufgrund der sehr geringen Größe – Sie hatten es erwähnt, Herr Professor Hecken – hatten wir einen Antrag auf Freistellung von der Nutzenbewertung wegen Geringfügigkeit gestellt. Darauf wollen wir heute aber nicht eingehen, das war auch nicht unser Ansinnen.

Auch wenn es nur sehr wenige adoleszente Patienten sind, die in die Zielpopulation von **Edurant**® fallen, handelt es sich bei der Indikationserweiterung um einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Therapiesituation, da in dieser Altersgruppe nur ein begrenzter Ausschnitt der antiretroviralen Medikamente zugelassen ist. Patienten zwischen 12 und 18 Jahren mit HIV 1, die bisher noch keine Therapie erhalten haben, sind – da muss man sagen: zum Glück – weltweit und in Deutschland sehr selten. Auch wenn HIV an sich in Deutschland bei den Erwachsenen eine jährlich konstant hohe Inzidenz vorweist, kann man bei Kindern und Jugendlichen fast schon von HIV als Orphan Disease sprechen. Dementsprechend anspruchsvoll ist es nicht nur in Deutschland, Daten mit hoher Evidenz zu generieren, zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien für diese Patienten durchzuführen. Die Zulassungsstudie von **Edurant**® für die adoleszenten Patienten wurde 2009 gestartet und hat in fünf Jahren trotz einer Vielzahl von Zentren und intensiven Bemühungen nur 36 Patienten rekrutieren können. Das Problem der eingeschränkten Daten bei sehr seltenen Erkrankungen oder bei Arzneimitteln für Kinder sowie die damit einhergehende eingeschränkte Möglichkeit, die Ergebnisse zu interpretieren, ist allen an der Nutzenbewertung Beteiligten sicher bekannt.

Für das Patientenkollektiv der therapienaiven Kinder und Jugendlichen valide Daten zu erheben, welche den Ansprüchen der frühen Nutzenbewertung vollumfänglich gerecht werden, ist nicht nur eine Herausforderung, sondern praktisch kaum durchführbar. Ich glaube, das klang auch in der unmittelbar vorangegangenen Anhörung sehr klar an. Während ein hoher medizinischer Bedarf gerade in dieser Patientengruppe für die Durchführung von Studien

spricht, ist auch die Intention der Zulassungsbehörden zu verstehen, die Zahl der Kinder in Studien, die einer experimentellen Therapie ausgesetzt sind, so klein wie möglich zu halten. So werden Studien bei Kindern und Jugendlichen in erster Linie dazu durchgeführt, um die Pharmakokinetik und Sicherheit in dieser Population zu untersuchen, mit der bei Erwachsenen zu vergleichen und gegebenenfalls die Dosis anzupassen. Die Aussage zur Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik lässt sich auch aufgrund einer vergleichsweise kleinen Studie mit hoher Sicherheit treffen. Eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit ist dann aufbauend auf Studien mit hoher Validität, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von antiretroviraler Therapie bei Erwachsenen bereits nachgewiesen haben, möglich.

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Studie zeigt, dass die Pharmakokinetik von Adoleszenten und Erwachsenen fast gleich ist. Die Dosierung von **Edurant**[®] bei Adoleszenten entspricht folgerichtig derjenigen bei Erwachsenen, das heißt 25 mg einmal täglich. Damit ist – hier verwenden wir die Worte der Zulassungsbehörde – die wichtigste Voraussetzung für die Ableitung antiretroviraler Wirksamkeit in dieser pädiatrischen Population erfüllt. Wir gehen daher davon aus, dass auch die Ergebnisse der vergleichenden Studien bei erwachsenen Patienten in Bezug auf Sicherheit, Wirksamkeit und Resistenzentwicklung sowie die darauf aufbauende Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses auf die Altersgruppe der Adoleszenten übertragbar ist. Dort wurde bereits vorher festgestellt, dass eine relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen gegenüber Efavirenz vorlag. Eine Übertragbarkeit der Daten entspricht aus unserer Sicht den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin, weil keine medizinisch oder pharmakologisch plausiblen Gründe gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen. Nach unserer Auffassung sollte die Bewertung von **Edurant**[®] unter Berücksichtigung aller verfügbaren Erkenntnisse erfolgen und nicht allein anhand einer idealtypischen direkt vergleichenden Evidenz. Ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von **Edurant**[®] liegt demnach vor, ist jedoch aus methodischen Gründen nicht quantifizierbar. – So viel aus unserer Sicht zu den relevanten Punkten, und jetzt freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich halte zunächst einmal fest – von Ihnen sind aktuelle Zahlen nachgereicht worden –: Wir haben etwa 130 HIV-Patienten zwischen 13 und 17 Jahren in Deutschland. Der Jahrgang der 12-Jährigen ist im Register nicht erfasst. Davon haben Sie – diese Zahl haben Sie eben genannt – nur neun therapienaive mit einer entsprechenden Viruslast identifiziert. Das ist dann die Zahl, die Sie auch erwähnt hatten. Des Weiteren – diese Diskussion hatten wir in der unmittelbar vorhergehenden Anhörung, in der Sie auch da waren – sagen Sie, dass Sie Wirksamkeitsdaten und Eignung der Dosis in Anlehnung an die Anforderungen der EMA hinsichtlich Übertragbarkeit der Zulassung schon für Erwachsene auf Jugendliche vorgelegt haben, dass eine größere Studie auch aus der Sicht der regulatorischen Behörden aufgrund der ethischen Limitation, die für Kinder und Jugendliche in einem bestimmten Maße gilt, nur sehr schwer möglich wären. Dann, wenn ich es richtig mitbekommen habe, haben Sie es geschafft, seit 2009 insgesamt 36 Patienten einzuschließen, was zeigt, dass das wohl ein relativ mühsamer Prozess war, um eine entsprechende Studienpopulation zu bekommen – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Sie haben darauf hingewiesen, dass wir bei den Erwachsenen die neurologischen Nebenwirkungen betrachtet haben. Jetzt haben Sie gesagt, dass die EMA die Kinderstudien auch wegen der Safety durchführt. Die EMA weist im EPAR darauf hin, dass gerade im Bereich der neurologischen Nebenwirkungen, vor allem der Depression, sehr auffällige

Abweichungen von den Ergebnissen bei den Erwachsenen vorliegen. Das heißt, etwa 20 Prozent der Kinder haben die Nebenwirkung Depression, während das in den Studien bei den Erwachsenen nur im Bereich von 5 bis 6 Prozent ist. Können Sie die Zahlen noch einmal darstellen und kommentieren, wie Sie es einschätzen, gerade weil Sie gesagt haben, Sie gehen von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse bei den Erwachsenen aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Meyer-Bunsen.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Das mache ich gerne. Das Problem ist, dass wir ganz allgemein über sehr kleine Fallzahlen sprechen. Es sind 36 Kinder eingeschlossen worden. Zu Beginn der Studie war noch nicht klar, dass die Zulassung hinterher nur für die Kinder unter 100.000 Kopien/ml gilt. Also sprechen wir in dieser Nutzenbewertung von 28 Kindern, die wir jetzt untersuchen. Das Problem ist dann, die Korrelation zwischen dieser kleinen Kohorte und der Erwachsenenkohorte festzustellen, weil der Unterschied eines Kindes sofort plus/minus 3 bis 5 Prozent, je nach der Subgruppe, die man sich ansieht, ausmachen kann. Das ist natürlich problematisch. Auf der anderen Seite – es ist leider keine Fachgesellschaft mehr da – können Sie sich vorstellen, dass Adoleszente, die dann mit der Diagnose HIV konfrontiert werden, besonders vulnerabel sind. Da wundert es mich eher, dass es nicht mehr Kinder oder Adoleszente sind, die über Depressionen klagen. Es ist eine sehr vulnerable Situation. Selbst wenn die HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind übertragen worden ist, wird den Kindern erst in der Adoleszenz klar, warum sie die vielen Pillen die ganze Zeit genommen haben und HIV-positiv sind. In der Pubertät ist das für die Kinder ganz allgemein eine wirklich kritische Situation. Von daher ist Rilpivirin aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils, das wir im ersten Dossier bei den Erwachsenen gezeigt haben, mit Sicherheit eine sinnvolle Alternative für die Adoleszenten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen.

Frau Teupen: Dazu eine Frage. Wie haben Sie denn die Depressionen in der Studie erfasst? War das ein Fragebogen? Dies nur ganz kurz zur Information.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Das ist durch Fragebogen bei den normalen Kontrollvisiten erfasst worden, die häufig erfolgt sind. Es gab aber eine Patientin – das kann ich gleich sagen –, die aufgrund von Suizidalität in der Studie aufgefallen ist. Das ist die einzige, die sich mit 17 Jahren infiziert hat, die einzige, die auch in den USA eingeschlossen worden ist. Die hatte schon 20 Depressionsepisoden vor Einschluss in die Studie. Das ist das einzige SAE mit Depression. Alles andere waren niedergradige Depressionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Sie haben jetzt Daten zu dem indirekten Vergleich zu den historischen Kontrollen nachgereicht. Könnten Sie die noch einmal erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Wirth.

Herr Dr. Wirth (Janssen-Cilag): Vielleicht muss ich weiter vorne anfangen, weil Sie sich vielleicht im Vorfeld fragen, warum das nicht schon im Dossier enthalten war. Das kann ich gerne erläutern. Wir haben uns, schon als wir mit den Arbeiten am Dossier begonnen haben, Gedanken darüber gemacht, ob es Sinn macht, einen indirekten Vergleich zu fahren, haben

in die Literatur geschaut. Schwierig ist an dieser Stelle, dass, wie Sie gesehen haben, es keine direkt vergleichenden Studien zwischen Efavirenz- und Rilpivirin-freien Kohorten in der Patientenpopulation, die relevant ist, gibt, also therapienaiv, ab 12 Jahren und mit weniger als 100.000 Viruskopien/ml. Vergleichbare Studien für Efavirenz gibt es nicht. Wir hatten in der systematischen Literaturrecherche Studien gefunden, die zwar prospektiv sind, aber nicht randomisiert und auch nicht die gleiche Patientenpopulation einschließen. Wir haben versucht, die nebeneinanderzulegen. Das ist auch der Teil der Daten, die wir noch zur Stellungnahme eingereicht haben. Man kann daran im Prinzip sehen, dass die Charakteristika dieser Studien zu unserer eigenen Studie für Rilpivirin nicht überlappend sind.

Das heißt, aus unserer Sicht kann man die Patientengruppe nicht vergleichen und dementsprechend methodisch sauber keinen indirekten Vergleich durchführen. Was man dabei sehen kann, wenn man ihn trotzdem machen möchte – das sind die Daten, die wir eingereicht haben; lediglich für einen Parameter, für das virologische Ansprechen, weil das das Einzige war, was man aus den publizierten Daten extrahieren konnte –, war, dass die virologische Wirksamkeit für Rilpivirin tendenziell ein bisschen besser ist als bei Efavirenz. Aber egal, welchen Effektparameter Sie sich anschauen, ob Odds Ratio oder Relative Risk, es sind alles nicht signifikante Ergebnisse. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Müller.

Herr Müller: Mich würde noch interessieren, ob Sie auch Zulassungen für noch kleinere Kinder vorbereiten.

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Das darf wieder ich beantworten. Wir führen gerade eine Studie mit Kindern zwischen 6 und 12 Jahren durch. Ich hoffe, dass sie ein bisschen schneller rekrutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Keine. Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Nur eine kurze Anmerkung, dass wir uns der Kritik des pU anschließen – das haben wir in unserer Stellungnahme auch dezidiert dargelegt –, dass es doch insgesamt sehr unglücklich ist, wenn in einer Nutzenbewertung implizit die Aussagen ableitbar sind, man sollte in dieser Teilpopulation der Kinder eine RCT durchführen oder, wenn keine RCT, dramatische Effekte aufweisen. Das ist die einzige Voraussetzung, um den Zusatznutzen zu belegen. Das ist, glaube ich, vor dem Hintergrund der Realität doch etwas unglücklich. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen diese Anmerkung zur Kenntnis. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Herr Rasch, wir haben natürlich so viele aidskranke Kinder weltweit, dass man sich umgekehrt die Frage stellen kann, ob es überhaupt ethisch zu rechtfertigen ist, Kinder ohne Kinderstudie angesichts des Massenproblems in der Dritten Welt nicht in randomisierten Studien zu führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rózyńska.

Frau Rózyńska: Ich habe eine Frage zu den Dosisangaben, die Sie in den Stellungnahmen gemacht haben. Auf welche Populationen beziehen sich diese Dosierungsangaben? Sie sind hier für 14 Patienten angegeben. Können Sie das noch einmal erläutern?

Herr Dr. Meyer-Bunsen (Janssen-Cilag): Die Dosierung bezieht sich auf die Dosierung des Backbones, also der Nukleosidanaloga. Wir haben uns in der Studie natürlich auf die Pharmakokinetik von Rilpivirin, von Edurant[®], mit den 25 mg konzentriert und die Übertragbarkeit von den Adoleszenten auf die Erwachsenen sehr gut gezeigt. In dieser Studie – eine Frage des IQWiG – haben wir auch noch einmal auf die Dosierung des Backbones geschaut, auch wenn das nicht in erster Linie für die Spiegel von Edurant[®] relevant ist. Das waren die einzigen Daten, die individuell vorlagen, weil das Kinder waren, die einzeln aufgeführt worden sind. Man kann sich den Luxus machen, sich in der Studie die einzelnen Probanden anzuschauen. Als Backbone haben alle Nukleosidanaloga nach dem Prüfarzt bekommen. Der Prüfarzt konnte selber entscheiden, welche Backbone er gibt. Weil alle Kinder gewichtsadaptiert schon „so schwer“ waren, dass sie die Erwachsenenendosierung bekommen könnten, wurde denen auch nahegelegt, die Fixdosis-Kombination zu bekommen. Wir haben in der Tabelle noch einmal gezeigt, dass zwei Drittel der Kinder im Backbone Truvada[®], 22 Prozent Tenovofir mit 3TC und der Rest dann 3TC und Kombi hatten. Das wollten wir einfach nur noch einmal nachhalten. Ich wollte gerne alle 36 Kinder aufführen, aber es lagen nicht bei allen 36 die Daten vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weitere Fragen. Dann die Möglichkeit für den pU, kurz zusammenfassend Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ich will mich jetzt nicht ausführlich zu Wort melden, sondern zum Abschluss vielleicht nur einen Aspekt besonders herausstellen. Gerade in Bezug auf HIV zeigte sich während der letzten Jahrzehnte ein Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung. Während in den 90er Jahren HIV zwangsläufig mit Aids assoziiert war und zum Tod führte, haben Patienten unter Therapie heutzutage eine nahezu normale Lebenserwartung und stehen zum großen Teil im Berufsleben. Das bedeutet, eine ehemals tödliche ist zu einer chronischen Erkrankung geworden, auch wenn wir sie nach wie vor leider nicht vollends heilen können. Das ist zu konstatieren. Dafür steht mittlerweile für Erwachsene eine beträchtliche Anzahl von fast 40 wirksamen und gut verträglichen Medikamenten zur Verfügung. Leider ist dieses Portfolio für Kinder und Jugendliche mit weniger als 20 Substanzen nur halb so groß. Da sie aber eine lebenslange Therapie vor sich haben, bietet jede einzelne Therapie einen wichtigen Baustein in der Therapiesequenz. – Das ist eigentlich alles, was wir von unserer Seite dazu noch ausführen wollen. Damit bedanke ich mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren. Wir werden das selbstverständlich in unsere Erwägungen und Abwägungen einzubeziehen haben, was in der letzten halben Stunde besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung 11.30 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Rilpivirin

Stand: September 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

Rilpivirin

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten von 12 bis 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (vom 19.03.2015) Dolutegravir (vom 07.08.2014)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

I. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten von 12 bis 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml	
Proteasehemmer (PI)	
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen.
Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®	REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.

<p>Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®</p>	<p>PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 400mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die: • antiretroviral nicht vorbehandelt (ART naiv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).</p>
<p>Nelfinavir J05AE04 Viracept®</p>	<p>VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind. Bei bereits mit Proteaseinhibitoren (PIs) vorbehandelten Patienten soll die Wahl von Nelfinavir basierend auf der Untersuchung individueller viraler Resistenzen und der bisherigen Behandlung erfolgen.</p>
<p>Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)</p>	
<p>Zidovudin (ZDV/AZT) J05AF01 Retrovir®</p>	<p>Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind.</p> <p>Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.</p>
<p>Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®</p>	<p>VIDEX ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.</p>
<p>Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®</p>	<p>Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.</p>

Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Ziagen nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist
Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®	Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.
Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.

Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)	
Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch	<p>in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf N.in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p>
Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen	
Lamivudin und Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch	<p>ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</p>
Abacavir und Lami- vudin (ABC/3TC) J05AR02 Kivexa®	<p>Kivexa ist eine fixe Kombination aus zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinations-therapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>

Lopinavir und Ri- tonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Dolutegra- vir und Abacavir und Lamivudin. (DTG/ABC /3TC) J05AR13 Triumeq®	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavirhaltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
Lamivu- din/Raltegr avir (3TC/RAL) J05AR16 Dutrebis®	DUTREBIS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, sofern kein Hinweis auf virale Resistenz gegen antiretrovirale Arzneimittel der Klasse der InSTI (Integrase-Strangtransfer- Inhibitoren) oder der NRTI (nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) in der Krankengeschichte vorliegt.
Andere antivirale Mittel	
Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®	ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen

Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.
---	---

Quelle: Fachinformationen Stand September 2015

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Rilpivirin:	68
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	68
Systematische Recherche:	69
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	71
Cochrane Reviews.....	77
Leitlinien	80
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	88
Literatur:	90
Anhang	91

Indikation für die Recherche bei Rilpivirin:

In Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten von 12 bis 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei Kindern und jungen Erwachsenen“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.09.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **568** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **59** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **9** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ARV	antiretroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir-boosted
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
cobi	cobicistat
CrCl	creatinine clearance
d4T	Stavudin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ddl	Didanosin
DRV/r	Darunavir/ritonavir-boosted
DTG	dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat-boosted
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	integrase strand transfer inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV/r	Lopinavir/ritonavir-boosted
MVC	Maraviroc
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)
WHO	World Health Organization
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ZDV	Zidovudin

<p>IQWiG, 2014 [3].</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr-221 Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 12.05.2014</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Population und zVT: siehe Tabelle</p> <p>Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Dolutegravir</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene</td> <td>Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</td> <td>Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Vorbehandelte Erwachsene ART-vorbehandelte Erwachsene</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</td> <td>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.</td> </tr> </tbody> </table> <p>ART: antiretrovirale Therapie</p> <p>Für Frage 3 und 4 wird die Population der vorbehandelten Patienten in Patienten mit und ohne Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren (INI) aufgeteilt</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (Gesamtmortalität) • Morbidität (AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse); Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“; HIV-Symptomatik (HIV-Symptom Distress Module [SDM]) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen (Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (Division of AIDS [DAIDS]); Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]); Hautausschlag (preferred term [PT]); Psychiatrische Erkrankungen (SOC); Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) <p>Berücksichtigte Studien: (s. Anhang dieser Synopse → Tab.1)</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>Fragestellung 1: Therapienaive Patienten</p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>⇒ ein Beleg für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich (In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>⇒ Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren lagen keine Daten für einen</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	1	Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	2	Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	3	Vorbehandelte Erwachsene ART-vorbehandelte Erwachsene	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.	4	Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	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.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA														
1	Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)														
2	Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin														
3	Vorbehandelte Erwachsene ART-vorbehandelte Erwachsene	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.														
4	Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	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.														

	<p>Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor: kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz</p> <p>Fragestellung 2: Vorbehandelte Patienten</p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie angezeigt ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering.</p> <p>⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>⇒ Für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren lagen keine Daten für einen Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor: Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir</p>
<p>G-BA, 2014 [1]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir, 7. August 2014</p>	<p><u>Eckpunkte der Entscheidung:</u></p> <p>Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014.</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay®) gemäß Fachinformation:</u></p> <p>Dolutegravir (Tivicay®) ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</p> <p>zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 J.</p> <p>zVT = Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p><i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</p> <p>zVT = Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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.</p> <p><i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt und</p> <p>e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</p>

	<p>zVT = 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.</p> <p><i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2014 [4]. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind. <p>Population:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Therapienaive (nicht ART-vorhandelte) Erwachsene 2) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahre 3) a) ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt oder b) ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt 4) ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Morbidität: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse); Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl; HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM]), Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene</p> <p>Der Studienpool umfasst die Studien SPRING-1 und SINGLE. Allerdings ist nur eine Teilpopulation der Studie SPRING-1 relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Zur relevanten Teilpopulation sind keine Auswertungen im Dossier enthalten. Daher fand die Bewertung ausschließlich auf Grundlage der Studie SINGLE statt. Da die relevante Teilpopulation der Studie SPRING-1 mit insgesamt 33 Patienten erheblich kleiner ist als die andere relevante Studie SINGLE (insgesamt 844 Patienten) stellt dies die Durchführbarkeit der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage. Endpunktspezifisch wird jedoch der potenzielle Einfluss der fehlenden Daten aus der Studie SPRING-1 geprüft. Dazu werden die Ergebnisse der Bewertung der Monosubstanz DTG herangezogen.</p> <p><i>Mortalität:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kein statistisch signifikanter Unterschied → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für das Gesamtüberleben nicht belegt <p><i>Morbidität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse): kein statistisch signifikanter Unterschied • virologische Ansprechen: statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC (in Sensitivitätsanalyse, bei der nur Patienten betrachtet wurden, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung gingen, kein statistisch signifikanter Unter-

schied; Ergebnis damit nicht robust)

- CD4-Zellzahl: statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC

→in der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC nicht belegt.

- HIV-Symptomatik: kein statistisch signifikanter Unterschied; → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für die HIV-Symptomatik nicht belegt
- Gesundheitszustand: kein statistisch signifikanter Unterschied; → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für den Gesundheitszustand nicht belegt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- keine verwertbaren Daten, → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt

Nebenwirkungen:

- Schwerwiegende UE: kein statistisch signifikanter Unterschied; → Ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt
- Abbruch wegen UE: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC; → ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC.
- Schwere UE (DAIDS Grad 3-4): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC, allerdings bedeutsame Heterogenität in Bewertung der Monosubstanz DTG mit nicht gleichgerichteten Effekten zw. den Studien SPRING-1 und SINGLE, sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde.

SPRING-1 Daten zu 17 Patienten, die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhielten und dem kompletten EFV-Arm (50 Patienten): Aus den Dossierangaben geht nicht hervor, wie viele der beobachteten 3 Ereignisse im EFV-Arm bei der relevanten Teilpopulation (16 Patienten, die EFV/ABC/3TC erhielten) auftraten. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass der Einfluss der fehlenden relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1 für diesen Endpunkt das Ergebnis potenziell infrage stellt.

→ ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC nicht belegt.

- Erkrankungen des Nervensystems: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC; Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht: Bei den männlichen Patienten bleibt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von DTG/ABC/3TC erhalten, während es für weibliche Patienten nicht statistisch signifikant ist.
→ für Männer: Hinweis auf einen geringeren Schaden durch DTG/ABC/3TC bei Erkrankungen des Nervensystems;
für Frauen: ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt.
- Hautausschlag: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC; → Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC.
- Psychiatrische Erkrankungen: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC, jedoch nur geringfügige Effektstärke; → ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Ver-

	<p>gleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC): kein statistisch signifikanter Unterschied; → größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vgl. zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt. <p>Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche</p> <p>Für therapienaive Jugendliche lagen keine Daten für einen Vergleich von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für therapienaive Jugendliche nicht belegt.</p> <p>Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene (3a und 3b)</p> <p>Für vorbehandelte Erwachsene lag im Dossier keine verwertbare Evidenz vor. Der pU schließt für vorbehandelte Erwachsene die Studie SAILING ein. Aus der Studie SAILING lässt sich, bedingt durch das Studiendesign, jedoch kein relevanter, randomisierter Vergleich zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC ableiten. Ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC ist für vorbehandelte Erwachsene nicht belegt.</p> <p>Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche</p> <p>Für vorbehandelte Jugendliche lagen keine Daten für einen Vergleich von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für vorbehandelte Jugendliche nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [2]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</p>	<p><u>Anwendungsgebiet:</u> Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><i>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</i></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin:</u> Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><i>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren</i></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:</u></p>

	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><i>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</i></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-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.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><i>d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt und</i></p> <p><i>e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</i></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> 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.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	---

<p>Mbuagbaw LCE et al., 2010 [5]</p> <p>Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine which NNRTI, EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two NRTIs as part of initial ART for HIV infection in adults and children.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Therapie-naive Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten oder zur sexuellen Transmission von HIV)</p> <p>Intervention: EFV+2 NRTIs</p> <p>Komparator: NVP+2 NRTIs</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primary Outcomes:</i> Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration (Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate • <i>Secondary Outcomes:</i> Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p>Suchzeitraum : 1996-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1688)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Study population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 trials with patients ≥ 18 years, • 1 trial with patients ≥ 16 years, • 1 trial with patients ≥ 13 years, • 2 trials with no information on patient's age <p><u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Virological success (4 studies) at 48 weeks was comparable in both arms of all (RR= 1.02; 95% CI 0.96 to 1.10, P=0.44; high quality of evidence). • Mortality (4 studies): There were no differences between EFV and NVP containing regimens (RR = 0.89; 95% CI 0.50 to 1.57, p= 0.66; moderate quality of evidence) • Change in CD4 count (5 studies): no differences between EFV and NVP • Progression to AIDS (4 studies): no differences between EFV and NVP (RR 0.94, 95% CI 0.72 to 1.22; moderate quality of evidence) • Severe adverse events (4 studies): no differences between EFV and

	<p>NVP (RR 1.01, 95% CI 0.6 to 1.7, moderate quality of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> Resistenzentwicklung (1 Studie): niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). <p><u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Virological success (3 studies): no sign. difference (RR=1.11; 95% CI 0.94 to 1.31, P= 0.27; high quality of evidence). Mortality (3 studies): lower in the EFV arms (RR = 0.41; 95% CI 0.18 to 0.94, p=0.01; moderate quality of evidence) Discontinuation rate (2 studies): The EFV-containing arm had a higher rate of discontinuation than the NVP-containing arm (RR= 1.48; 95% CI 1.15 to 1.90, p= 0.002; moderate quality of evidence). Progression to AIDS (1 study): no difference (RR 1.48, 95% CI 1.15 to 1.9; moderate quality of evidence) <p>Severe adverse events (3studies): no differences (RR 1.34; 95% CI 0.93 to 1.91; moderate quality of evidence)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Both drugs have equivalent efficacies in initial treatment of HIV infection when combined with two NRTIs, but different side effects. The use of NVP or EFV in paediatric populations remains very poorly understudied in RCTs, and all inferences need to be drawn from trials conducted in adults <p>Hinweise FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> Groe Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIS in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddI, DDI, ABC) Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten; Alter der Patienten ≥ 16 J)
<p>Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N, 2010 [8].</p> <p>Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naive individuals</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy of d4T compared to AZT in combination with one NRTI and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), two additional NNRTIs, or one NRTI and one protease inhibitor (PI), as part of first-line ART for HIV-infected people in low-resource settings.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Therapie-naive HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) → Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</p> <p>Intervention/ Komperator: 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI.</p> <p>Endpunkt:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Primary Outcomes</i>: Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <i>Secondary Outcomes</i>: Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p>Suchzeitraum: 1995-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2.159)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl • 4 Studien mit Patienten > 18 J, 2 Studien mit Patienten über 16 J, 1 Studie mit Patienten über 12 J, 2 Studien ohne Altersangaben <p>⇒ Hauptergebnisse (gepoolt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>nicht stat. signifikanten Ergebnisse</u> zwischen einer d4T basierten bzw. AZT basierten Therapie hinsichtlich der Endpunkte: Mortalität; klinische Progression; schwere Nebenwirkungen; virologisches Ansprechen; Adhärenz/Toleranz/Retention und immunologisches Ansprechen. • Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (<u>nicht signifikant</u>) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit). • Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Offenes Design in vielen Studien ○ Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten) • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone • Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl; das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV
--	--

Leitlinien

<p>WHO, 2013 [9].</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection:</p> <p>Target population: adults, adolescents, children</p>
	<p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche, Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>LoE & GoR: Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE“</p> <p>Weitere Dokumente zur transparenten Darstellung der Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>First-line ART for children 3 years of age and older (including adolescents):</p> <ul style="list-style-type: none"> • For children infected with HIV three years of age and older (including adolescents), EFV is the preferred NNRTI for first-line treatment and NVP is the alternative (<i>strong recommendation, low-quality evidence</i>). <p><i>Special note: In determining the choice of NNRTI for first-line therapy, national programmes should consider the dosing characteristics of EFV (once-daily) and NVP (twice-daily) and how this aligns with the NRTI backbone. For example, NVP may be a better choice if the recommended regimen is a twice-daily option using a fixed-dose combination.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • For adolescents infected with HIV (10 to 19 years old) weighing 35 kg or more, the NRTI backbone for an ARV regimen should align with that of adults and be one of the following, in preferential order: <ul style="list-style-type: none"> • TDF + 3TC (or FTC) • AZT + 3TC • ABC + 3TC <p><i>(strong recommendation, low-quality evidence).</i></p> <p><i>Special note: TDF-containing fixed-dose combinations are currently only available in adult, unscored tablets for once-daily use. At or above 35 kg, the dose of TDF in adult dual and triple fixed-dose combinations and the dose of EFV in adult triple fixed-dose combinations are acceptable for use in adolescents. ABC or boosted PIs can be used in special circumstances.</i></p> <p>Background</p> <p>The United States Food and Drug Administration and European Medicines Agency approved using TDF for children older than two years of age, providing an opportunity to offer the same regimen to both adults and children. Harmonizing treatment recommendations with adult regimens could improve children's access to ART. Other benefits of TDF include the ability to combine it with 3TC and EFV to create a potent once-daily regimen for children. In addition, the fact that HIV resistance to TDF – specifically K65R – can enhance the antiviral effect of AZT may make TDF a good choice for first-line therapy in</p>

terms of sequencing NRTIs from first- to second-line regimens. However, experience with TDF in young children is limited, and although TDF is known to reduce bone mineral density, it is not clear whether this is permanent and how it might affect future patterns of growth and fracture risk, as highlighted in the values and preferences survey among health workers. In addition, TDF formulations for younger children are not widely available and to date there are no TDF-containing paediatric fixed-dose combinations. ABC shares many of the benefits of TDF (once-daily dosage and a favourable resistance profile) but, in contrast to TDF, ABC has been more thoroughly studied in children and is generally well tolerated. ABC is also available in paediatric fixed-dose combination formulations but is significantly more costly. Further, among people with HLA-B*5701, it can cause potentially fatal hypersensitivity; although this is very rare among African children, it can affect up to 3–4% of Caucasian and Asian children.

A systematic review based on observational data indicates that EFV has a better short term toxicity profile and is associated with better virological response than NVP. Most children currently receiving ART are treated with regimens that contain NVP, whereas in adults, EFV is increasingly being selected as the preferred NNRTI. The primary reason for this discrepancy relates to the relative availability of NVP or EFV in fixed-dose combinations for children or adults. Children who are well controlled and stable on NVP containing regimens do not need to substitute EFV for NVP, but EFV would be a better choice for those initiating ART with other once-daily drugs.

In developing these recommendations, the Guidelines Development Group emphasized:

- using potent first-line regimens;
- the convenience of once-daily dosing and the use of fixed-dose combinations whenever possible;
- using non-thymidine analogues – either ABC or TDF – in first-line regimens to maximize the response to AZT in second-line ART; and
- providing treatment recommendations for older children and adolescents that are aligned with those for adults

Table 7.10 Summary of recommended first-line ARV regimens for children and adolescents

	Children 3 years to less than 10 years and adolescents <35 kg	Adolescents (10 to 19 years) ≥35 kg
Preferred	ABC ^a + 3TC + EFV	TDF + 3TC (or FTC) + EFV ^a
Alternatives	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + EFV TDF + 3TC (or FTC) + NVP	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Special circumstances^c	d4T ^b + 3TC + EFV d4T ^b + 3TC + NVP	ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP

^aThese recommendations apply to children and adolescents who are initiating first-line ART. Children and adolescents who are already taking ABC-containing regimens can safely substitute TDF for ABC, if this is needed for programmatic reasons. Children and adolescents who are on d4T-containing regimens without evidence of treatment failure can safely substitute ABC or TDF for d4T. Despite a lack of direct evidence, consideration can also be given to substituting ABC or TDF for AZT with the goal of simplifying and harmonizing treatment regimens across age groups. Including TDF in initial ARV regimens for children with HBV coinfection offers the potential advantage of reducing the selection of HIV resistance to 3TC that may compromise future options for HBV treatment.

^bd4T use should be restricted to situations in which toxicity to AZT is suspected or confirmed and access to ABC or TDF is lacking. The duration of therapy with this drug should be limited to the shortest time possible. See Box 10.7 for guidance on phasing out d4T.

^cSpecial circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons.

PAGAA, 2015 [7].
Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (PAGAA)
Objective: Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral (ARV) agents for the treatment of HIV infection in adults and adolescents in the United States.

Methodik:
The recommendations in the guidelines are generally based on studies published in peer-reviewed journals. On some occasions, particularly when new information may affect patient safety, unpublished data presented at major conferences or prepared by the FDA and/or manufacturers as warnings to the public may be used as evidence to revise the guidelines.

Each section of the guidelines is assigned to a working group of Panel members with expertise in the area of interest. The working groups synthesize the available data and propose recommendations to the Panel. The Panel discusses all proposals during monthly teleconferences. Recommendations endorsed by the Panel are included in the guidelines as official recommendations.

Basis for Recommendations:
Recommendations in these guidelines are based upon scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a letter (A, B, or C) that represents the strength of the recommendation and with a Roman numeral (I, II, or III) that represents the quality of the evidence that supports the recommendation (see Table 2).

Table 2. Rating Scheme for Recommendations

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints
B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes
C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion

Anmerkung: Leitlinie entspricht nicht den methodischen Kriterien einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt

- Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur unklar, aber detaillierte Begründungen/Referenzen für die Empfehlungen in der Leitliniendokument gegeben
- Konsensfindungsprozess nicht beschrieben

Empfehlungen (gelten für Erwachsene und Jugendliche)

Table 6. Recommended, Alternative, and Other Antiretroviral Regimen Options for Treatment-Naïve Patients:

Recommended Regimen Options
(Drug classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.)
<u>INSTI-Based Regimens:</u>
• DTG/ABC/3TC ^a — only for patients who are HLA-B*5701 negative (AI)
• DTG plus TDF/FTC ^a (AI)
• EVG/c/TDF/FTC— only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (AI)
• RAL plus TDF/FTC ^a (AI)
<u>PI-Based Regimens:</u>
• DRV/r plus TDF/FTC ^a (AI)
Alternative Regimen Options
(Drug classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.)
Regimens that are effective and tolerable, but that have potential disadvantages when compared with the recommended regimens listed above, have limitations for use in certain patient population , or have less supporting data from randomized clinical trials. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.
<u>NNRTI-Based Regimens:</u>
• EFV/TDF/FTC ^a (BI)
• RPV/TDF/FTC ^a — only for patients with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm ³ (BI)
<u>PI-Based Regimens:</u>
• ATV/c plus TDF/FTC ^a — only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (BI)
• ATV/r plus TDF/FTC ^a (BI)
• (DRV/c or DRV/r) plus ABC/3TC ^a — only for patients who are HLA-B*5701 negative (BIII for DRV/c and BII for DRV/r)
• DRV/c plus TDF/FTC ^a — only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (BII)

Other Regimen Options

(Drugs classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.)

Regimens that, in comparison with Recommended and Alternative regimens, may have reduced virologic activity, limited supporting data from large comparative clinical trials, or other factors such as greater toxicities, higher pill burden, drug interaction potential, or limitations for use in certain patient populations.

INSTI-Based Regimen:

- RAL plus ABC/3TC^a—**only** for patients who are HLA-B*5701 negative (CII)

NNRTI-Based Regimen:

- EFV plus ABC/3TC^a—**only** for patients who are HLA-B*5701 negative and with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL (CI)

PI-Based Regimens:

- (ATV/c or ATV/r) plus ABC/3TC^a—**only** for patients who are HLA-B*5701 negative and with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL (CIII for ATV/c and CI for ATV/r)
- LPV/r (once^b or twice daily) plus ABC/3TC^a—**only** for patients who are HLA-B*5701 negative (CI)
- LPV/r (once^b or twice daily) plus TDF/FTC^a (CI)

Other Regimens When TDF or ABC Cannot be Used:

- DRV/r plus RAL—**only** for patients with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm³ (CI)
- LPV/r (twice daily) plus 3TC (twice daily) (CI)

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

^a 3TC may be substituted for FTC or vice versa.

^b Once daily LPV/r is not recommended for pregnant patients.

Note: The following are available as co-formulated fixed-dose combination products: ABC/3TC, **ATV/c**, **DRV/c**, **DTG/ABC/3TC**, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, LPV/r, RPV/TDF/FTC, and TDF/FTC.

Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ARV = antiretroviral; **ATV/c** = cobicistat-boosted atazanavir; ATV/r = ritonavir-boosted atazanavir; CrCl = creatinine clearance; **DRV/c** = cobicistat-boosted darunavir; DRV/r = ritonavir-boosted darunavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG/c/TDF/FTC = elvitegravir/cobicistat/tenofovir DF/emtricitabine; FTC = emtricitabine; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = ritonavir-boosted lopinavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

Background:

Selecting an Initial Antiretroviral Regimen

Initial therapy generally consists of two NRTIs combined with an INSTI, an NNRTI, or a pharmacologically boosted PI. All Recommended and Alternative regimens include the NRTI combination of TDF/FTC or ABC/3TC, each combination is available as fixed-dose combination tablets. The choice of NRTI combination is usually guided by differences between TDF and ABC because FTC and 3TC have few adverse events and have comparable efficacy.

Choosing Between an Integrase Strand Transfer Inhibitor-, A Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-, or A Protease Inhibitor-Based Regimen

The choice between an INSTI, NNRTI, or PI as the third drug in an initial ARV regimen should be guided by the regimen's efficacy, genetic barrier to resistance, adverse effects profile, and convenience; the patient's comorbidities; and concomitant medications and the potential for drug-drug interactions.

The Panel's Recommended regimens as listed in Table 6 include an INSTI or DRV/r in combination with 2 NRTIs. For most patients, an INSTI-containing regimen will be highly effective, have few adverse effects, and (with RAL and DTG) have no significant CYP 3A4-associated drug interactions. In addition, in the two head-to-head comparisons between DRV/r- and INSTI-containing regimens, the INSTI was better tolerated, with fewer treatment discontinuations. For these reasons, all three currently available INSTIs are included among the Recommended regimens and, in general, should be selected for most patients. An exception is in those individuals with uncertain adherence or in whom treatment needs to begin before resistance testing results are available. In this context, DRV/r may have an important role given its high genetic barrier to resistance and low rate of treatment-emergent resistance during many years of clinical experience.

	<p><u>Alternative Regimens</u> include either an NNRTI-based (EFV or rilpivirine [RPV]) or a PK-enhanced, PI-based (ATV/r, atazanavir/cobicistat [ATV/c], or darunavir/cobicistat [DRV/c]) regimen. Although the NNRTIs EFV or RPV are optimal choices for some patients, these drugs have low genetic barriers to resistance, especially in patients with suboptimal adherence. EFV has a long track record of widespread use in the United States and globally. Most EFV-based regimens have strong virologic efficacy, including in patients with high HIV RNA (except when EFV is used with ABC/3TC); however, the relatively high rate of CNS-related side effects makes the EFV-based regimen less tolerable than other regimens. RPV has fewer adverse effects than EFV, is available in the smallest coformulated single tablet, and has a favorable lipid profile. However, RPV has lower virologic efficacy in patients with high baseline HIV RNA (>100,000 copies/mL) and low CD4 count (< 200 cells/mm³). ATV/r has demonstrated excellent virologic efficacy in clinical trials, and has relatively few metabolic adverse effects in comparison to other boosted PI regimens; however, recent clinical trial data showed that ATV/r had a higher rate of adverse effect-associated drug discontinuation with than the comparators (DRV/r and RAL). Thus, despite these favorable attributes, based on the above considerations,</p> <p>EFV-, RPV-, and ATV/r- containing regimens are no longer Recommended Regimens as initial therapy in all patients, and are listed as Alternatives. However, based on individual patient characteristics, some Alternative regimens may actually be the optimal regimen for some patients. Furthermore, patients who are doing well on EFV-, RPV-, and ATV/r- containing regimens should not necessarily be switched to other agents.</p>
<p>Neubert J et al., 2012 [6]</p> <p>Leitlinie der Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011)</p>	<p>Leitlinie der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) und der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD)</p> <p>Fragestellung: Einsatz antiretroviraler Therapie im Kindesalter</p> <p>Methodik:</p> <p>Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Diskussionen in der PAAD 2) Literaturrecherche in Medline nach RCTs bei Kindern im März 2011 3) Empfehlungen der US-amerikanischen Gesellschaft für Kinderärzte vom August 2010, die akutellen europäischen Therapieempfehlungen der PENTA 2009 4) Studienergebnisse zur ART bei Erwachsenen <p>Graduierung der Evidenz und Empfehlungen:</p>

Tab. 1 Graduierung der Evidenz.

Graduierung	Evidenz
I	≥ 1 randomisierte kontrollierte Studie
II	≥ 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien
III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien

Tab. 2 Graduierung der Empfehlungen.

Grad	Empfehlung
A	gute Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
B	mäßige Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
C	wenig Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	mäßige Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie
E	gute Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie

Anmerkung:

- Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt:
im AWMF-Leitlinienregister als S1-Leitlinie klassifiziert; Recherche und Auswahl der Literatur unklar, Methodik der Konsensfindung nicht beschrieben
- Zielpopulation hinsichtlich Altersobergrenze nicht klar definiert (Kinder [im Alter von 0-14 Jahren?] oder auch Jugendliche [bis 18J.?]; Diskrepanz zwischen Leitlinientitel und formulierter Fragestellung)

Empfehlungen

Tabelle 4: Empfehlungen zur Initialtherapie

Empfehlungen zu Arzneimittelkombinationen in der Initialtherapie
Kombinationstherapie
1 PI/r + 2 NRTI
1 NNRTI + 2 NRTI

Tabelle 5: Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Alter

Empfehlungen zur Medikamentenkombination in der Initialtherapie in Abhängigkeit vom Alter		
	Kombinationstherapie	Bemerkung
2 NRTI + 1 PI/r		
<6 Jahren	LPV/r + 2NRTI	Zulassung erst ab 2 Jahren, Dosisangaben nach FDA, TDM, nicht bei Frühgeborenen
	NFV + 2 NRTI	Mögliche Alternative, Zulassung erst ab 3 Jahren, TDM, geschmacklich besser
>6 Jahren	LPV/r + 2 NRTI	
	ATV/r + 2 NRTI	
	FPV/r + 2 NRTI	
2 NRTI + 1 NNRTI		
<3 Jahre	NVP + 2 NRTI	nicht bei NVP exponierten Kindern
>3 Jahre	NVP + 2 NRTI	nicht bei NVP exponierten Kindern, bei Jugendlichen CD4-Grenzen beachten [49, 50]
	EFV + 2 NRTI	Zulassung ab 3 Jahren
3 NRTI + 1 NNRTI		
<1 Jahr	NVP + AZT + 3TC + ABC	in Ausnahmefällen möglich [53]

Abkürzung: ABC – Abacavir, ATV – Atazanavir; FPV – Fosamprenavir, LPV/r – Lopinavir/Ritonavir, NFV – Nelfinavir, EFV – Efavirenz

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 26.08.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees
2	HIV-1:ti,ab,kw
3	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw
4	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.08.2015

#	Suchfrage
1	HIV-1[MeSH Terms]
2	Drug Therapy[MeSH Terms]
3	#1 AND #2
4	HIV Infections/drug therapy[MeSH Terms]
5	#3 OR #4
6	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]
7	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
8	(Immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]
9	human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
12	anti-retroviral*[Title/Abstract]
13	(((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])) OR drug*[Title/Abstract]
14	#12 AND #13
15	#11 OR #14
16	#10 AND #15
17	(#5) AND #15
18	(#16) OR #17
19	((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
20	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))

21	#18 AND #19
22	#18 AND #20
23	#21 OR #22
24	#23 Filters: Publication date from 2010/08/01 to 2015/08/24

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.08.2015

#	Suchfrage
1	HIV-1[MeSH Terms]
2	Drug Therapy[MeSH Terms]
3	#1 AND #2
4	HIV Infections/drug therapy[MeSH Terms]
5	#3 OR #4
6	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]
7	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
8	(Immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
9	human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
12	anti-retroviral*[Title/Abstract]
13	(((((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
14	#12 AND #13
15	#11 OR #14
16	#10 AND #15
17	(#5) AND #15
18	(#16) OR #17
19	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title]))
20	#18 AND #19
21	#20 Filters: Publication date from 2010/08/01 to 2015/08/24

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir vom 7. August 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3092/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_ZD.pdf, Zugriff am 01.09.2015..
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf, Zugriff am 01.09.2015.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-08). Köln (GER): IQWiG 2014; https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.09.2015.
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-34). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte – Nr. 265). https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.09.2015.
5. **Mbuagbaw LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N**. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naive individuals. Cochrane Database Syst Rev 2010; (12): CD004246.
6. **Neubert J, Niehues T, Baumann U, Buchholz B, Notheis G, Wintergerst U, Blume J, Feiterna-Sperling C, Laws HJ, Linde R, Konigs C**. Leitlinie der Padiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011). Klin Padiatr 2012; 224 (2): 98-110.
7. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents**. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Stand: 8. April 2015. Bethesda (USA): Department of Health and Human Services (DHHS) 2015; <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, Zugriff am 14.09.2015.
8. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N**. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naive individuals. Cochrane Database Syst Rev 2010; (8): CD008651.
9. **World Health Organization (WHO)**. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Genf (SUI): WHO 2013; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1, Zugriff am 14.09.2015.

Anhang

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SPRING-1	RCT, partiell verblindet (Dosisfindungsstudie: Dolutegravir-Dosierungen doppelblind; Efavirenz offen), parallel, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 10 mg (N = 53) ^b Dolutegravir 25 mg (N = 52) ^b Dolutegravir 50 mg (N = 51) Efavirenz 600 mg (N = 52) Jeweils in Kombination mit entweder TDF + FTC oder ABC + 3TC	Screeningphase: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen ^c Follow-up: 4 Wochen	34 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Russland und USA seit 07/2009 Datenschnitt Woche 48: 11/2010 Datenschnitt Woche 96: 09/2011	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 16 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, Nebenwirkungen
SINGLE	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 50 mg (N = 422) Efavirenz 600 mg (N = 422) Dolutegravir in Kombination mit ABC + 3TC, Efavirenz in Kombination mit TDF + FTC	Screeningphase bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen Gefolgt von einer open-label-Phase bis 144 Wochen	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlanden, Rumänien, Spanien und USA seit 02/2011 Datenschnitt Woche 48: 05/2012 Datenschnitt Woche 96: 05/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; HIV-Symptomatik, Mortalität, Nebenwirkungen

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Die Dosierung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassung. Dieser Arm wird im weiteren Verlauf in den Tabellen nicht mehr dargestellt.
c: Nach Woche 96 konnten die Patienten aus den Dolutegravirarmen der Studie in eine open-label Behandlung mit 50 mg Dolutegravir täglich wechseln solange bis Dolutegravir kommerziell verfügbar ist oder die Entwicklung beendet wird. Für Patienten im Efavirenzarm endete die Studie nach 96 Wochen.
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abbildung 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz aus IQWiG, 2014 (IQWiG-Berichte – Nr. 221, S. 14)