

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rilpivirin (EDURANT®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD4	Cluster of Differentiation 4
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
ITT	Intention to treat
MW	Mittelwert
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
NRTI	Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
PI	Proteaseinhibitor
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
SOC	System Organ Class

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson-Platz 1 41470 Neuss

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Daniel Wirth
Position:	Market Access Lead Infektiologie
Adresse:	Johnson & Johnson-Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	02137-955-5341
Fax:	02137-955-981
E-Mail:	dwirth2@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B 2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rilpivirin
Handelsname:	EDURANT® 25 mg Filmtabletten
ATC-Code:	J05AG05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI (NNRTI=Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase (RT)) des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) und hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ .

Rilpivirin bindet in der allen NNRTI gemeinsamen Bindungstasche und nimmt dabei eine hufoisenartige Konformation an. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive, allosterische Hemmung von HIV-1-RT vermittelt.

Rilpivirin wird in Kombination mit zwei Nukleosidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) gegeben und ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (RNA= Ribonukleinsäure).

Als andere Kombinationspartner für die NRTI stehen in dieser Indikation Wirkstoffe aus drei Wirkstoffklassen zur Verfügung: NNRTI (Efavirenz, Nevirapin, Etravirin), Proteasehemmer (Atazanavir, Fosamprenavir, Darunavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir) und Integrasehemmer (Raltegravir, Dolutegravir).

Andere NNRTI haben einen analogen Wirkmechanismus wie Rilpivirin. Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt und z. T. andere Resistenzen beobachtet. Proteasehemmer blockieren selektiv das virusspezifische Processing der viralen *gag-pol*

Proteine in HIV-1 infizierten Zellen und verhindern auf diese Weise die Bildung reifer Virionen sowie die Infektion weiterer Zellen. Durch Integrase-Inhibitoren wird das Enzym Integrase gehemmt und somit der Einbau der HIV-1-DNA (DNA= Desoxyribonukleinsäure) in die genomische Wirts-DNA sowie die Bildung des HIV-1-Provirus verhindert.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)*	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT [®] anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	nein	November 2011 Erweiterung des Anwendungsgebietes: November 2015	n/a A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. *Für das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht (Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren) liegt keine eigenständige Formulierung aus der Fachinformation vor. Das vorliegenden Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes (Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren). Die Anwendungsgebiete bezüglich „Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren“ und „erwachsene Patienten“ wurden in der Fachinformation zusammengeführt als „Patienten ab 12 Jahren“.			

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)*	Datum der Zulassungserteilung
Keine	

*Aufgrund der Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (von ≥ 18 Jahren auf ≥ 12 Jahren)

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 16.10.2015 (Beratungsanforderung Nummer: 2015-B-121) stattgefunden. Efavirenz in Kombination mit den zwei NRTI Abacavir plus Lamivudin wurde seitens des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (von ≥ 18 Jahren auf von ≥ 12 bis < 18 Jahren). Eine Unterscheidung zwischen beiden Anwendungsgebieten findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht mehr statt. Der Zusatznutzen von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde bereits im Beschluss vom 05.07.2012 bewertet und ist nicht Gegenstand dieses Nutzendossiers.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung vorliegende Studie TMC278-C213 weist ein einarmiges, unverblindetes Studiendesign auf. Ein Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit den zwei NRTI Abacavir und Lamivudin findet demgemäß nicht statt. Gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA ist die Studie der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Damit sind auch die Ergebnisse der Studie einem niedrigen Evidenzlevel zuzurechnen.

Ungeachtet der geringen Evidenzstufe der Studie wurde die Indikationserweiterung für Rilpivirin von ausschließlich Erwachsenen von ≥ 18 Jahren auf Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren aufgrund der Ergebnisse der Studie TMC278-C213 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen.

Eine Berücksichtigung der Studienergebnisse ist, trotz des geringen Evidenzlevels, gemäß der Richtlinie der EMA zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV Infektion bei Kindern und Jugendlichen möglich, da ein Nachweis der antiviralen Effektivität speziell bei Kindern nicht unbedingt erforderlich ist. Es wird angenommen, dass die Relation von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines antiviralen Arzneimittels annähernd ähnlich für jedes Alter eines HIV Patienten einzuschätzen ist. Demzufolge sollen auch Studiendaten, die in einer erwachsenen Population erhoben wurden, berücksichtigt werden.

In der Studie TMC278-C213 zeigten sich folgende Ergebnisse für Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren zu den Endpunkten Morbidität und unerwünschte Ereignisse zu Woche 48¹:

¹ Die Endpunkte wurden ebenso zu Woche 24 untersucht und berichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie TMC278-C213		
Endpunkt	Parameter	Ergebnis Woche 48 (ITT)
Morbidität (N=36)		
Virologische Effektivität - virologisches Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Anzahl und Anteil Patienten	26 (72,2 %)
Mediane Dauer bis zum Erreichen des virologischen Ansprechens (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Wochen	11,4
Virologische Effektivität - virologisches Versagen (Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Anzahl und Anteil Patienten	10 (27,8%)*
Immunologischen Veränderung Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen/μl in Woche 48 gegenüber Baseline	Differenz MW Anzahl	+201,2
Unerwünschte Ereignisse (N=36)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	35 (97,2 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/ Gestorben aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis / Anzahl und Anteil Patienten	6 (16,7 %) 0 (0 %)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten	1 (2,8 %)
Häufigste unerwünschten Ereignisse	Systemorganklasse	Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 29 (80,6 %) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 15 (41,7 %) Auffällige Ergebnisse von Blutuntersuchungen: 14 (38,9 %) Erkrankungen des Nervensystems: 13 (36,1 %)
* Inklusive n=2 mit NC=F (non-completed = failure; Studienabbruch aufgrund unerwünschtem Ereignis: n=1, Studienabbruch aufgrund anderem Grund: n=1) ITT: Intention to treat MW: Mittelwert N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für den Nachweis eines medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie jeweils in Kombination mit den zwei NRTI Abacavir und Lamivudin liegen keine Daten von vergleichenden Studien vor.

Ein Zusatznutzen kann demgemäß, basierend auf Randomized Controlled Trials (RCT), nicht quantifiziert werden.

Unter Bezugnahme auf die EMA Richtlinien zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Kindern und Jugendlichen sind eine Berücksichtigung der Wirksamkeit, Sicherheit und des medizinischen Zusatznutzens von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rilpivirin in der bereits bewerteten Indikation „Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten“ und eine Berücksichtigung von Daten aus Studien mit geringer Evidenz heranzuziehen.

Aus diesen Gründen können zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Rilpivirin in der Indikation Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml Daten aus einer einarmigen Studie herangezogen werden, die für das vorliegende Dossier identifiziert und bewertet wurde.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

In der aktuellen Version der deutschen Leitlinie der DAIG zur antiretroviralen Therapie (ART) bei Kindern und Jugendlichen werden aufgrund der Krankheitsprogression die vier Altersbereiche < 1 , $1-< 3$, $3-< 5$ und ≥ 5 Jahre für die Therapieinitiierung unterschieden. Während für Kinder zwischen 12 Monaten und fünf Jahren eine altersspezifische Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos für das Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) und der Mortalität der HIV Infektion zu der Zahl der CD4 Zellen besteht, ist die Krankheitsprogression bei Kindern ≥ 5 Jahren in Abhängigkeit der CD4 Zellzahl vergleichbar mit der von Jugendlichen und Erwachsenen.

Demnach gilt für die Zielpopulation Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren die Empfehlung der aktuellen deutschen Leitlinie für die Alterskategorie ≥ 5 Jahre.

Gemäß der Leitlinie orientiert sich die Empfehlung zur Einleitung einer ART neben einer gesicherten Diagnose an dem Lebensalter und an klinischen, immunologischen oder virologischen Kriterien. Für Kinder liegt eine Indikation zur Therapieeinleitung bei einer absoluten CD4 Zellzahl von < 350 CD4 Zellen/ μ l und/oder einer hohen Viruslast (> 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Derzeit liegen keine Empfehlungen der Leitlinie für eine Therapie von Kindern und Jugendlichen vor, die das Kriterium Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml beinhalten, wie es das Anwendungsgebiet von Rilpivirin definiert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt bei der HIV-1 Infektion zur Ersttherapie bei Kindern und Jugendlichen eine Kombinationstherapie mit drei Wirkstoffen: 2 NRTI + 1 PI oder 2 NRTI + 1 NNRTI, für die ein Therapieerfolg bestätigt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als NNRTI sind in Deutschland derzeit zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren Nevirapin und Efavirenz zugelassen, als Proteaseinhibitor (PI) Atazanavir, Lopinavir und Fosamprenavir. Als Alternativen zu PI oder NNRTI sind auch die Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INI) Raltegravir und Dolutegravir angezeigt.

Obwohl durch Einführung der ART die mit AIDS assoziierte Komorbidität und Mortalität deutlich gesunken ist, ist die Mortalität von HIV Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung immer noch höher. Die erhöhte Mortalität ist zum Teil durch toxische Effekte, sprich unerwünschte Ereignisse, der ART erklärbar.

Dies unterstreicht den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen zugelassenen Behandlungsmöglichkeit mit zumindest vergleichbarer Wirksamkeit und einem guten Verträglichkeitsprofil, auch im Hinblick auf eine Anwendung über einen langen Zeitraum.

Für das Anwendungsgebiet von Patienten ≥ 18 Jahren konnte im Vergleich der NNRTI Rilpivirin und Efavirenz gezeigt werden, dass Rilpivirin eine zu Efavirenz vergleichbare Wirksamkeit besitzt, therapiebedingte unerwünschte Ereignisse im Rilpivirin-Arm jedoch deutlich weniger häufig auftraten als im Efavirenz-Arm.

Rilpivirin, das ein vergleichsweise gutes Verträglichkeitsprofil gegenüber anderen in der Zielpopulation zur Verfügung stehenden NNRTI aufweist, kann den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarer Wirksamkeit, aber einem besseren Verträglichkeitsprofil abdecken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	11-114
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Therapienaive Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren	Nicht quantifizierbar	11-114
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	5.117,06 €	56.288 €-583.345 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
56.288 €-583.345 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Therapienaive Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren	5.117,06 €	56.288 €-583.345 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
56.288 €-583.345 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahres-therapie-kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz	Kinder und Jugendliche mit ≥ 40 kg Körpergewicht	2.621,43 €	28.836 €-298.843 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Rilpivirin (EDURANT[®]) soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d.h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen und Neben- und Wechselwirkungen.

Gegenanzeigen sind:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Da es aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion oder einem erhöhten pH-Wert im Magen zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung kommen kann, darf Rilpivirin nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden:
 - den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
 - den Tuberkulostatika Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin
 - Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
 - dem systemischen Glukokortikoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
 - Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Daneben bestehen besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bezüglich des Folgenden:

- Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die derzeitige antiretrovirale Therapie eine HIV-Erkrankung nicht heilt und dass bei Einnahme von EDURANT[®] weiterhin das Risiko besteht, HIV durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blut auf andere Personen zu übertragen. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung einer HIV-Übertragung sollten weiterhin ergriffen werden.

- Virologisches Versagen und Resistenzbildung
- Herz-Kreislaufsystem
- Umverteilung von Körperfett
- Immunreaktivierungssyndrom
- Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT®

Es liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

Bei Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

Janssen-Cilag gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.

Die Maßnahmen, welche für Rilpivirin im EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.