

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Rilpivirin (EDURANT<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Kombinationspartner zu NRTI im Anwendungsgebiet .....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht* .....	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Å	Ångström (0,1 nm)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ART	antiretrovirale Therapie
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
NRTI	Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
PI	Proteasehemmer
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Rilpivirin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>EDURANT<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AG05</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
09391841	EU/1/11/736/001	25 mg	1 x 30 Filmtabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI (NNRTI=Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase) des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) und ist in Form einer weißen bis gebrochen weißen, runden, bikonvexen Filmtablette verfügbar. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  (1).

Rilpivirin bindet in der allen NNRTI gemeinsamen Bindungstasche, ca. 10 Å vom aktiven Zentrum der Reversen Transkriptase (RT) entfernt (2), und nimmt dabei eine hufeisenartige Konformation an (3). Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive, allosterische Hemmung von HIV-1-Reverse-Transkriptase vermittelt. Die Bindung von Rilpivirin wird im Wesentlichen durch die Aminosäuren V179, L100, K101, K103, W229, Y188, F227 und L234 definiert (3).

Rilpivirin erwies sich als wirksam sowohl gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien, als auch gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) (1).

### Resistenz/Kreuzresistenz

Berücksichtigt man alle verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten von nicht vorbehandelten Patienten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, die Wirksamkeit von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I und M230L. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT<sup>®</sup> anhand der Ergebnisse eines Resistenztests ausgerichtet werden (1).

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1 Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

In der gepoolten 96-Wochen-Resistenzanalyse der Phase-III-Studien (ECHO und THRIVE) zeigten 42 der 86 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse). Bei diesen Patienten wurden folgende phänotypische Kreuzresistenzen gegen andere NNRTIs beobachtet: gegen

Etravirin 30/42, gegen Efavirenz 16/42 und gegen Nevirapin 16/42. Von den Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100.000$  Kopien/ml zeigten 9 von 27 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine behandlungsbedingte Resistenz gegen Rilpivirin (Genotyp-Analyse) mit der folgenden Häufigkeit phänotypischer Kreuzresistenz: Etravirin 4/9, Efavirenz 3/9 und Nevirapin 1/9 (1) .

In der 48-wöchigen Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rilpivirin in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre zeigten die Resistenzanalysen, dass sich bei 5 von 8 Patienten (62,5 %), die ein virologisches Versagen aufwiesen, eine Resistenz assoziierte Mutation (RAM) entwickelte. 3 dieser 5 Patienten (60,0 %) zeigten phänotypische Resistenzen gegen Rilpivirin in der letzten dokumentierten Untersuchung. Bei 4 dieser 5 Patienten (80,0 %) wurde mindestens eine behandlungsspezifische Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase (NRTI)-RAM zur gleichen Zeit festgestellt (4).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Seit November 2011 war der NNRTI Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln indiziert 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 (5).

Am 22. Oktober 2015 gab das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) eine Empfehlung für die Erweiterung des Anwendungsgebietes bekannt. Derzeit lautet das neue Anwendungsgebiet: EDURANT<sup>®</sup> in Kombination mit anderen antiretroviral wirkenden Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml (6).

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertendem Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (von  $\geq 18$  Jahren auf  $\geq 12$  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  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde bereits im Beschluss vom 05.07.2012 bewertet und ist nicht Gegenstand dieses Nutzendossiers.



Als andere Kombinationspartner für die NRTI stehen in dieser Indikation für Kinder und Jugendliche prinzipiell Wirkstoffe aus drei Wirkstoffklassen zur Verfügung (7, 8):

Tabelle 2-3: Kombinationspartner zu NRTI im Anwendungsgebiet

Substanz	Handelsname	ATC Code	Abkürzung	Zugelassen für Alter
<b>NNRTI - Nicht-nukleosidische Reversetranskriptasehemmer</b>				
Efavirenz	Sustiva®	J05AG03	EFV	ab 3 Monaten
Nevirapin	Viramune®	J05AG01	NVP	ab 0 Jahre
Etravirin	Intelence®	J05AG04	ETV	ab 6 Jahre
<b>Proteasehemmer</b>				
Atazanavir	Reyataz®	J05AE08	ATV	ab 6 Jahre
Fosamprenavir	Telzir®	J05AE07	fAPV	ab 6 Jahre
Darunavir	Prezista®	J05AE10	DRV	ab 3 Jahre
Lopinavir	Kaletra®	J05AR10	LPV/r	ab 2 Jahre
Tipranavir	Aptivus®	J05AE09	TPV	ab 2 Jahre
<b>Integrasehemmer</b>				
Raltegravir	Isentress®	J05AX08	RAL	ab 4 Wochen
Dolutegravir	Tivicay®	J05AX12	DLG	ab 12 Jahre

Die entsprechenden Wirkstoffklassen werden laut Leitlinie jeweils mit zwei NRTI im Rahmen der Kombinationstherapien kombiniert (sogenanntes „Backbone“), da sich eine Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTI in einer randomisierten kontrollierten Studien und in der klinischen Erfahrung als überlegen darstellte (7, 8).

### **Nicht-nukleosidische Reversetranskriptasehemmer**

Andere NNRTI haben einen analogen Wirkmechanismus wie Rilpivirin, d. h. sie binden in der gemeinsamen NNRTI-Bindetasche und inhibieren die RT-Funktion durch allosterische Hemmung (2). Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt und z. T. andere Resistenzen beobachtet (9-11).

Während klinischer Studien mit Efavirenz erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete Reversen Transkriptase (RT)-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Wiederauftreten der Viruslast. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin (in Europa nicht zugelassen) in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTIs zu einem Empfindlichkeitsverlust führt (10).

Mit Nevirapin beobachtete RT-Mutationen waren A98G, K101E, K103N, V106A/M, V108I, Y181C, Y188C/L, F227L, G190A/S und M230L. Bei einem virologischen Therapieversagen mit Nevirapin ist eine Kreuzresistenz gegen Delavirdin und Efavirenz zu erwarten (9).

## **Proteasehemmer**

PI 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 (12-14).

## **Integrasehemmer**

Durch Integrasehemmer wird das Enzym Integrase, mit dessen Hilfe die Viren ihr Erbgut in das der Wirtszelle einbringen, gehemmt. Sie verhindern den Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA und blockieren so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion (15, 16).

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-4: 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 <sup>a</sup>
EDURANT <sup>®</sup> 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. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT <sup>®</sup> 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
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>*Für das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht (Kinder und Jugendliche von <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren) liegt keine eigenständige Formulierung aus der Fachinformation vor. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes (Kinder und Jugendliche von <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren). Die Anwendungsgebiete bezüglich „Kinder und Jugendliche von <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren“ und „erwachsene Patienten“ wurden in der Fachinformation zusammengeführt als „Patienten ab 12 Jahren“.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 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.

Tabelle 2-5: 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  $\geq 18$  Jahren auf  $\geq 12$  Jahren)

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben in Tabelle 2-5 wurden der Fachinformation entnommen (1).

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Zulassungsdaten des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zum Wirkmechanismus und ATC-Code von Rilpivirin und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Quellenangaben) gemacht.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Commission: Community register of medicinal products for human use. Product information EDURANT. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx\\_133490\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx_133490_de.pdf) [eingesehen am 04.12.2015]. 2015.
2. Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res.* 2008;134(1-2):157-70.
3. Lansdon EB, Brendza KM, Hung M, Wang R, Mukund S, Jin D, et al. Crystal structures of HIV-1 reverse transcriptase with etravirine (TMC125) and rilpivirine (TMC278): implications for drug design. *J Med Chem.* 2010;53(10):4295-9.

4. Janssen Research & Development. Clinical Study Report Week 48 Analysis. A Phase II, open-label, single arm trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adolescents aged 12 to <18 years. MC278-TiDP38-C213. 2014.
5. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant (Ralpivirin). 2014.
6. European Medicine Agency (EMA). Summary of opinion (post authorisation). EMA/CHMP/679659/2015. Edurant Ralpivirine. 2015.
7. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF Register Nr.: 048-011. Version 03\_2013 vom 17.03.2013.
8. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13.5.2014.
9. Boehringer Ingelheim I. Fachinformation Viramune ( Nevirapin). 2013:1-16.
10. Bristol-Myers Squibb P. Fachinformation Sustiva (Efavirenz). 2015:1-18.
11. Janssen-Cilag IN. Fachinformation Intelence (Etravirin). 2014:1-15.
12. Boehringer Ingelheim I. Fachinformation Aptivus ( Tipranavir). 2014:1-21.
13. Bristol-Myers Squibb P. Fachinformation Reyataz (Atazanavir). 2015:1-19.
14. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista ( Darunavir). 2014:1-21.
15. Merck Sharp & Dohme Limited. SmPC Isentress (Raltegravir). 2008.
16. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Tivicay (Dolutegravir). 2015:1-13.