

IQWiG-Berichte – Nr. 377

**Rilpivirin (neues  
Anwendungsgebiet) –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A15-55  
Version: 1.0  
Stand: 30.03.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

21.12.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-55

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Niemetz, Praxis, Kassel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Miriam Luhn
- Sarah Mostardt
- Christoph Schürmann
- Dorothea Gechter
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Rilpivirin, HIV-Infektionen, Adoleszent, Nutzenbewertung

**Keywords:** Rilpivirine, HIV Infections, Adolescent, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>8</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>8</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>9</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>10</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	10
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	10
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	10
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	12
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	12
2.7.2.3.2 Studienpool .....	14
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	14
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	14
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	14
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	14
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	14
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	14

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	15
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	15
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	15
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	16
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	16
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>17</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	17
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	17
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>18</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	18
3.2.2	Verbrauch .....	18
3.2.3	Kosten.....	18
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6	Versorgungsanteile .....	19
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>20</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>20</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>21</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>22</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>25</b>
	<b>Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie.....</b>	<b>27</b>
	<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen).....</b>	<b>28</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Rilpivirin – Fragestellung der Nutzenbewertung .....	3
Tabelle 3: Rilpivirin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Rilpivirin – Fragestellung der Nutzenbewertung .....	6
Tabelle 5: Rilpivirin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 6: Rilpivirin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	20
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	21
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	22
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen, einarmige Studie: Rilpivirin.....	27

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRTI	nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rilpivirin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rilpivirin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Rilpivirin – Fragestellung der Nutzenbewertung

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Intervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Rilpivirin	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b: Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure</p>			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens waren Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen relevant.

#### Ergebnisse

Der pU legte keine Daten vor, aus denen sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließ. Mangels randomisierter kontrollierter Studien schloss der pU für seine Bewertung eine einarmige Studie zu Rilpivirin ein (Studie TM 278-C213, nachfolgend als Studie C213 benannt). Einen indirekten Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebte der pU nicht an.

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis einarmiger Studiendesigns sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patienten-relevanter Endpunkte möglich. Um einen solchen Effekt ableiten zu können, müsste zunächst die Studie C213 grundsätzlich geeignet sein, Informationen zu Rilpivirin für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Darüber hinaus sind ausreichend sichere Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die entsprechenden Endpunkte notwendig, um eine Abschätzung der Größe des Effekts vornehmen zu können. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

Die vom pU eingeschlossene Studie C213 ist eine einarmige Studie und schloss 36 antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder und Jugendliche zwischen  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren mit HIV-1-Infektion ein. 28 der 36 Patienten bilden die für die vorliegende Fragestellung potenziell relevante Teilpopulation, da sie eine Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufwiesen. 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. Alle Patienten erhielten Rilpivirin kombiniert mit jeweils 2 nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Rilpivirin mit Emtricitabin und Tenofovir (20 der 28 Patienten), Rilpivirin mit Lamivudin und Tenofovir (6 der 28 Patienten) sowie Rilpivirin mit Lamivudin und Zidovudin (2 der 28 Patienten). In welchen Dosierungen die NRTI gegeben wurden blieb unklar. Damit war nicht überprüfbar, ob der Einsatz der NRTI gemäß des in Deutschlands gültigen Zulassungsstatus erfolgte. Die primäre Analyse fand nach 24 Wochen statt, eine 2. Analyse wurde nach 48 Wochen durchgeführt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legte der pU keine Daten vor, er suchte auch nicht danach und äußerte sich somit nicht zu Effekten (Gruppenunterschieden zwischen Rilpivirin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Ungeachtet der fehlenden Daten leitete der pU einen Zusatznutzen von Rilpivirin von nicht quantifizierbarem Ausmaß ab.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Rilpivirindaten aus der einarmigen Studie C213 war bei fehlenden Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der folglich fehlenden Untersuchung von Effekten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich.

Neben den oben genannten Gründen bleibt die Eignung der vom pU vorgelegten Rilpivirindaten unklar, und die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu Rilpivirindaten aus einarmigen Studien kann nicht sichergestellt werden.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Rilpivirin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b: Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Rilpivirin – Fragestellung der Nutzenbewertung

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Intervention	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Rilpivirin	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.  b: Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: humanes Immundefizienzvirus; RNA: Ribonukleinsäure</p>			

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind Studien mit einer Mindestdauer von 48 Wochen relevant. Dies weicht vom pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen definiert. Letztendlich bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da der pU 48-Wochen-Daten vorlegt.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rilpivirin (Stand November 2015)
- bibliografische Recherche zu Rilpivirin (letzte Suche am 12.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Rilpivirin (letzte Suche am 12.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Rilpivirin (letzte Suche am 06.01.2016)

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. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zwar ebenfalls keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, jedoch für seine Bewertung eine einarmige Studie zu Rilpivirin einschließt (Studie TM 278-C213, im vorliegenden Bericht als Studie C213 benannt) [3]. Einen indirekten Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebt der pU nicht an.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten.

### **Voraussetzung für die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis einarmiger Studien**

Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis einarmiger Studiendesigns sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich. Um einen solchen Effekt ableiten zu können, müsste zunächst die Studie C213 grundsätzlich geeignet sein, Informationen zu Rilpivirin für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu liefern. Darüber hinaus sind ausreichend sichere Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die entsprechenden Endpunkte notwendig, um eine Abschätzung der Größe des Effekts vornehmen zu können. Schließlich muss der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf systematischer Verzerrung beruht.

### **Informationen zu Rilpivirin (Studie C213)**

Die Charakteristika der Studie C213 sind in Anhang A dargestellt. Die einarmige Studie schloss 36 antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder und Jugendliche zwischen  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren mit HIV-1-Infektion ein. Zu Beginn der Studie wurden Kinder und Jugendliche mit einer Viruslast von  $\geq 500$  HIV-1-RNA-Kopien/ml eingeschlossen, dann wurde das Einschlusskriterium per Amendment auf  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml angepasst. Von den 36 eingeschlossenen Patienten lag bei 28 (78 %) zu Studienbeginn eine Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml vor. 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. Alle Patienten erhielten Rilpivirin kombiniert mit jeweils 2 nukleosidalen Reverse -Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): 24 der 36 Patienten bekamen Rilpivirin kombiniert mit Emtricitabin und Tenofovir, 8 der 36 Patienten die Kombination von Rilpivirin mit Lamivudin und Tenofovir sowie 4 der 36 Patienten die Kombination von Rilpivirin mit Lamivudin und Zidovudin. Für die potenziell relevante Teilpopulation waren es jeweils 20, 6 und 2 der 28 Patienten. Die NRTI sollten nach Wahl des Arztes – je nach Verfügbarkeit und Zulassung des jeweiligen Landes, in dem das Studienzentrum lag (in Studie C123: Indien, Südafrika, Thailand, Uganda und USA) – gegeben werden. In welchen Dosierungen die NRTI gegeben wurden bleibt unklar. Damit ist nicht überprüfbar, ob der Einsatz der NRTI gemäß des in Deutschlands gültigen Zulassungs-

status erfolgte. Die primäre Analyse fand nach 24 Wochen statt, eine 2. Analyse wurde nach 48 Wochen durchgeführt.

### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Neben relevanten Daten zu Rilpivirin sind auch ausreichend sichere Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für patientenrelevante Endpunkte erforderlich, um eine Aussage zum Zusatznutzen ableiten zu können. Der pU legt für die zweckmäßige Vergleichstherapie allerdings keine Daten vor, er sucht auch nicht danach und äußert sich somit nicht zu Effekten (Gruppenunterschieden zwischen Rilpivirin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Der pU begründet sein Vorgehen nicht.

Ungeachtet der fehlenden Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU einen Zusatznutzen von Rilpivirin von nicht quantifizierbarem Ausmaß ab. Das Ausmaß begründet er damit, dass der Zusatznutzen aufgrund fehlender RCT nicht quantifiziert werden könne.

### **Schlussfolgerung**

Dem pU wird in seinem Vorgehen nicht gefolgt. Auf Basis der vom pU vorgelegten Rilpivirindaten aus der einarmigen Studie C213 ist bei fehlenden Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und der folglich fehlenden Untersuchung von Effekten keine Aussage zum Zusatznutzen möglich.

Neben den oben genannten Gründen bleibt die Eignung der vom pU vorgelegten Rilpivirindaten unklar, und die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu Rilpivirindaten aus einarmigen Studien kann nicht sichergestellt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml liegen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Rilpivirin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b: Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Die Einschätzung zum Zusatznutzen weicht von der des pU ab, der einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, ohne Angabe zur Wahrscheinlichkeit.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.



## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt er der Festlegung des G-BA. Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt ebenfalls diese zweckmäßige Vergleichstherapie.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU bezieht sich auf die Untersuchung des Nachweises des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie jeweils in Kombination mit den 2 NRTI Abacavir und Lamivudin.

Die Fragestellung des pU ist nachvollziehbar.

#### **Einschlusskriterien**

Den vom pU definierten Einschlusskriterien für die Studiauswahl wird nicht umfassend zugestimmt, Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

#### **Intervention**

Der pU definiert, dass in einer einzuschließenden Studie Rilpivirin mit 2 NRTI gegeben worden sein sollte.

Aus dem Zulassungstext geht eine Einschränkung auf 2 NRTI nicht hervor [4], aber dass es mehrere antiretrovirale Arzneimittel sein müssen. In der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion aus dem Jahr 2014 [5] wird die Kombination von Rilpivirin mit 2 NRTI empfohlen, sodass die oben genannte Definition des pU nachvollziehbar ist.

Der pU beschreibt, dass er aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die er im Anwendungsgebiet erwarte, keine weiteren Einschränkungen vornehme. Dem wird nicht zugestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Studien relevant, in denen Rilpivirin

sowie die damit kombinierten antiretroviralen Arzneimittel gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung eingesetzt worden sind.

### ***Vergleichstherapie***

Der pU definiert keine Vergleichstherapie, sondern beschreibt, dass er keine Einschränkungen vornehme, da im erweiterten Anwendungsgebiet nur wenige Studien bekannt seien.

Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar, da er – wie oben beschrieben – der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt. Entsprechend sind für die vorliegende Nutzenbewertung Studien relevant, in denen als Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin jeweils gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung eingesetzt worden sind. Der pU beschreibt nicht, wie er aus Studien mit anderen Vergleichstherapien gegebenenfalls Aussagen zum Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten will.

### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da keine verwertbaren Daten für die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird auf eine entsprechende Kommentierung verzichtet.

### ***Studiendesign***

Der pU nimmt keine Einschränkungen für das Einschlusskriterium zum Studiendesign vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich RCT zum Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Studien niedrigerer Evidenzstufe oder Analysen, die auf solchen basieren, werden daraufhin überprüft, ob sie die Voraussetzungen für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen erfüllen [6].

### ***Studiendauer***

Der pU definiert als Mindeststudiendauer 24 Wochen. Er beschreibt, dass die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) zwar eine Dauer von 48 Wochen benenne, aber in einer neueren überarbeiteten Version der entsprechende Leitlinie angegeben sei, dass für Kinder eine Studiendauer von 24 Wochen ausreiche. Dabei zitiert der pU die aktuell gültige Fassung der Leitlinie von 2008 [7] und eine Entwurfsversion der Leitlinie aus dem Jahr 2013 [8].

Ungeachtet dessen, dass sich der pU auf die Entwurfsversion der EMA-Leitlinie bezieht, gilt die dortige Angabe, dass 24 Wochen für Studien an Kindern ausreichend seien für Pharmakokinetikstudien. In der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie wird zwischen nicht antiretroviral vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten Patienten unterschieden. Eine weitere Unterscheidung in Kinder / Jugendliche und Erwachsene wird nicht vorgenommen. Für nicht antiretroviral vorbehandelte Patienten wird dabei für die Zulassung eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen gefordert. Aus der Entwurfsversion der EMA-Leitlinie gehen

keine anderen Angaben hervor. Für die Fragestellung der vorliegenden Dossierbewertung wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen definiert.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Auf die Kommentierung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse wird verzichtet, da keine verwertbaren Daten zur Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen von Rilpivirin im neuen Anwendungsgebiet vorliegen.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Studienliste des pU**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### **Bibliografische Recherche**

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:

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. Modul 4 A, Anhang A, Embase, S. 97, Suchzeilen 9 bis 11) stark eingeschränkt. Nach Abgleich mit den Ergebnissen von Kastner 2006 [9] werden für eine angemessene sensitive Suche zur Population (in diesem Fall Kinder bzw. Jugendliche) noch weitere Begriffe benötigt.

Weiterhin hat der pU in allen Datenbanken für die Indikation (z. B. Modul 4 A, Anhang A, Embase, S. 97, Suchzeilen 2 bis 4) nur mit Schlagwörtern gesucht. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Referenzen konnten dadurch vom pU nicht identifiziert werden.

### **Suche in Studienregistern**

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat in den Studienregistern jeweils Limitierungen nach Studien zu Kindern bzw. Jugendlichen vorgenommen (z. B. Modul 4 A, Anhang B, ClinicalTrials.gov, S. 100, *Additional Criteria: Child (birth-17)*). Die Erfahrungen zeigen, dass Suchstrategien mit der genannten Limitierung häufig keine ausreichende Sensitivität aufweisen. Durch dieses Vorgehen wird beispielsweise im ICTRP Search Portal die vom pU als relevant vorgelegte Studie C213 (EUCTR2008-001696-30-ES) nicht identifiziert.

Die Strategien des pU weisen außerdem in allen Studienregistern einen Rechtschreibfehler bei dem Wirkstoffcode (**TCM278** statt **TMC278**) auf.

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante RCT identifiziert.

### **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Kommentierung der Recherchen ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Eine Informationsbeschaffung nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU nicht durchgeführt.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu einarmigen Studien wurde verzichtet, da die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen ohne Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ohnehin nicht möglich ist. Die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu Rilpivirindaten aus einarmigen Studien kann nicht sichergestellt werden.

### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.3.5) des Dossiers.

Der pU schließt die einarmige Studie C213 zu Rilpivirin in seine Nutzenbewertung ein. Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt er nicht vor. Aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen von Rilpivirin nicht möglich. Eine ausführliche Beschreibung der Limitationen des Vorgehens des pU ist in Abschnitt 2.3 zu finden.

### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Im Dossier des pU wurden keine RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Der pU legt in seinem Dossier die einarmige Studie C213 zu Rilpivirin vor, Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und folglich zu Effekten fehlen. Aufgrund dieser fehlenden Daten ist die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen von Rilpivirin nicht möglich. Auf eine Kommentierung der vom pU vorgelegten Ergebnisse wird daher verzichtet.

### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seiner Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm vorgelegte Studie C213. Da auf Basis der vorgelegten Daten die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen von Rilpivirin nicht möglich ist, entfällt die Kommentierung der Beurteilung des pU.

### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In Abschnitt 4.4.2 des Modul 4 A stellt der pU die Ergebnisse der von ihm vorlegten Studie C213 dar. Er beschreibt, dass der Zusatznutzen aufgrund fehlender RCT nicht quantifiziert werden könne. Zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens äußert sich der pU nicht. Insgesamt leitet der pU für Kinder und Jugendliche  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahren einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar ab.

Dem Vorgehen des pU wird nicht zugestimmt, da aufgrund fehlender Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Aussage zum Zusatznutzen nicht möglich ist. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin ist damit nicht belegt.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen.

Der pU legt weitere Untersuchungen in Form der einarmigen Studie C213 zu Rilpivirin vor. Laut pU beschränkten sich Studien zum Nachweis der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen in der Regel auf eine geringe Patientenzahl, da es in diesem Alter wenige Betroffene mit einer HIV-1-Neuinfektion gebe, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten hätten. Für Kinder und Jugendliche würden Studien zu einer antiretroviralen Therapie in erster Linie durchgeführt, um die Pharmakokinetik und Sicherheit zu untersuchen und mit Ergebnissen bei Erwachsenen zu vergleichen. Zur Unterstützung seiner Aussage bezieht sich der pU auf eine Arbeit von Larru 2015 [10], die zeige, dass unter 11 Studien zur Anwendung von Efavirenz bei pädiatrischen Patienten nur eine RCT durchgeführt wurde, die zur Erfassung des primären Studienendpunkts über 5 Jahre gelaufen sei. Die Ergebnisse der Studie C213, so der pU, seien trotz des geringen Evidenzlevels zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen.

Dem pU wird nur insofern zugestimmt, als keine RCT für die vorliegende Fragestellung vorliegen. Er adressiert nicht, warum er nicht nach Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht. Das Argument des pU, dass die Studie C213 für die klinische Entwicklung zu berücksichtigen sei, ist für eine Nutzenbewertung nicht relevant, da diese ein anderes Ziel als die klinische Entwicklung verfolgt. Für eine Aussage zum Zusatznutzen von Rilpivirin sind – in einer Situation ohne RCT – ausreichend sichere Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Diese fehlen im Dossier des pU.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da keine verwertbaren Daten für die Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen vorliegen.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die HIV-Infektion wird vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation, wonach Rilpivirin indiziert ist für Patienten ab 12 Jahren mit einer Infektion mit HIV-1, die antiretroviral nicht vorbehandelt sind und eine Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen [4].

In der vorliegenden Bewertung sind nur Kinder und Jugendliche zwischen  $\geq 12$  Jahren und  $< 18$  Jahren zu betrachten, da diese durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen sind.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen, für die wenig Arzneimittel mit einem guten Verträglichkeitsprofil zur Verfügung stehen.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Die Ermittlung der Zielpopulation durch den pU beruht auf einer Abfrage bei der frei zugänglichen Datenbank SurvStat@RKI 2.0 [11]. Die Datenbank wird monatlich aktualisiert und enthält Daten zu allen meldepflichtigen Erkrankungen wie HIV. Die Datenbankabfrage erfolgt am 01.12.2015. Zur Bestimmung der Prävalenz summiert der pU die Anzahl der registrierten Kinder und Jugendliche, die seit 2001 erfasst wurden und im Auswertungsjahr in die Alterskategorie  $\geq 12$  Jahren und  $< 18$  Jahren fallen. Hierbei handelt es sich um 131 Kinder und Jugendliche. Aus der Datenbankabfrage ergibt sich ferner eine Zahl von 13 im Jahr 2015 neu aufgetretenen HIV-Fällen für Kinder und Jugendliche zwischen  $\geq 12$  Jahren und  $< 18$  Jahren.

Als Obergrenze definiert der pU die Anzahl aller HIV-1-Neuinfektionen bis zum Abfragedatum 01.12.2015 im Alter zwischen  $\geq 12$  Jahren und  $< 18$  Jahren seit dem Jahr 2001. Dabei handelt es sich laut Datenbank SurvStat@RKI 2.0 um 131 Patienten [11]. Als Untergrenze definiert der pU die Zahl der HIV-1-Neuinfektionen im Jahr 2015 von 13 Patienten, die sich im Zielalter befinden.

Unter der Annahme eines GKV-Anteils von 87 % errechnet der pU eine GKV-Zielpopulation von 11 bis 114 Patienten.



### **Bewertung des Vorgehens des pU**

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 [4] auf Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100\,000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml sowie auf nicht vorbehandelte Patienten bei der Obergrenze vom pU unberücksichtigt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Im Rahmen der antiretroviralen Therapie werden sog. Sockeltherapien als Kombinationspartner zusätzlich zu Rilpivirin oder Efavirenz eingesetzt. Verschiedene Sockeltherapien sind verfügbar. Der pU berechnet die Kosten pro Packung von Abacavir / Lamivudin und Zidovudin / Lamivudin. Die Kosten der Sockeltherapien werden im weiteren Verlauf nicht bewertet, da diese unabhängig von ihrem jeweiligen Kombinationspartner, d. h. Rilpivirin oder Efavirenz, in gleicher Höhe anfallen.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen von Rilpivirin und Efavirenz [4,12].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,12].

#### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Rilpivirin und Efavirenz geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [13] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 5117,06 € für Rilpivirin sowie mit 2621,43 € für Efavirenz. Diese Angaben sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Ausgehend von 11 bis 114 Patienten ermittelt der pU unter Berücksichtigung des Versorgungsanteils mit nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (35 %) und nach Abzug der Patienten mit einer höheren Viruslast (50 %) sowie Primärresistenzen (10 %) eine GKV-Zielpopulation von 2 bis 18 Patienten für die Versorgung. Die Anteile entnimmt er mehreren Studien, die jedoch überwiegend nur Erwachsene oder Patienten ab 16 Jahren mit einer HIV-Infektion eingeschlossen haben oder keine separaten Angaben zu den Anteilen bei Kindern und Jugendlichen enthielten.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation stellen grundsätzlich eine Überschätzung dar. Eine aktuellere Datenabfrage führt zwar zu einer größeren Zielpopulation (19–137). Insgesamt bleibt jedoch die Einschränkung laut Fachinformation auf Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100\ 000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml sowie auf nicht vorbehandelte Patienten bei der Obergrenze vom pU unberücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Rilpivirin und Efavirenz sind plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit 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 Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf das im November 2015 neu zugelassene Anwendungsgebiet: Kinder und Jugendliche zwischen  $\geq 12$  Jahren und  $< 18$  Jahren.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Rilpivirin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU folgt dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>b: Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Rilpivirin	Kinder und Jugendliche zwischen $\geq 12$ Jahren und $< 18$ Jahren mit einer Infektion mit HIV-1, die antiretroviral nicht vorbehandelt sind und eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen	11–114	Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation stellen grundsätzlich eine Überschätzung dar. Eine aktuellere Datenabfrage führt zwar zu einer größeren Zielpopulation (19–137). Insgesamt bleibt jedoch die Einschränkung laut Fachinformation auf Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml sowie auf nicht vorbehandelte Patienten bei der Obergrenze vom pU unberücksichtigt.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Rilpivirin	Kinder und Jugendliche zwischen $\geq 12$ Jahren und $< 18$ Jahren mit einer Infektion mit HIV-1, die antiretroviral nicht vorbehandelt sind und eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen	5117,06	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Efavirenz	Kinder und Jugendliche zwischen $\geq 12$ Jahren und $< 18$ Jahren mit einer Infektion mit HIV-1, die antiretroviral nicht vorbehandelt sind und eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen	2621,43	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.

a: Angaben des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

*„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 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.“*

## 5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
3. Janssen Sciences Ireland. A study to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral efficacy of rilpivirine (TMC278) in human immunodeficiency virus infected adolescents and children aged greater than or equal to 6 years: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799864>.
4. European Medicines Agency. Edurant: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. [Zugriff: 04.12.2015]. URL: [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).
5. Deutsche Aids-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [online]. 13.05.2014 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch\\_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV\\_Infektion.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV_Infektion.pdf).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
7. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003460.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003460.pdf).
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection: draft [online]. 19.09.2013 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/09/WC500150733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf).
9. Kastner M, Wilczynski NL, Walker-Dilks C, McKibbin KA, Haynes B. Age-specific search strategies for Medline. J Med Internet Res 2006; 8(4): e25.



10. Larru B, Eby J, Lowenthal ED. Antiretroviral treatment in HIV-1 infected pediatric patients: focus on efavirenz (Pediatric Health Med Ther 2015; 5: 29-42): author manuscript [online]. In: PubMed Central. 29.05.2015. URL:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412603/pdf/nihms678134.pdf>.

11. Robert Koch Institut. HIV-Infektion [online]. In: SurvStat@RKI 2.0. [Zugriff: 01.12.2015]. URL: <https://survstat.rki.de>.

12. Teva. Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

13. Janssen. Edurant 25mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

**Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen, einarmige Studie: Rilpivirin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TM 278-C213	nicht kontrolliert, offen	antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder und Jugendliche zwischen $\geq 12$ und $< 18$ Jahren mit HIV-1 und $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml <sup>b</sup>	Rilpivirin 25 mg 1-mal täglich + 2 NRTI <sup>c</sup> ohne Angabe zu Dosierungen (N = 36) davon potenziell relevante Teilpopulation <sup>d</sup> : Rilpivirin (n = 28)	Screening: max. 8 Wochen  Behandlung: 48 Wochen Extension: 192 Wochen  Nachbeobachtung: 4 Wochen nach Studienabbruch	Indien, Südafrika, Thailand, Uganda, USA  12/2010–laufend Analyse (48 Wochen): 06/2014	virologisches Ansprechen, UE
<p>a: Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu potenziell relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Zu Beginn der Studie wurden Kinder und Jugendliche mit einer Viruslast <math>\geq 500</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml eingeschlossen; dieses Einschlusskriterium wurde nach Beginn des Studienverlaufs per Amendment angepasst.</p> <p>c: Zidovudin in Kombination mit Abacavir oder Tenovofirdisproxylyfumarat in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin, jeweils nach Maßgabe des behandelnden Arztes</p> <p>d: Patienten mit <math>\leq 100\,000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml</p> <p>HIV: humanes Immundefizienzvirus; n: Anzahl Patienten der potenziell relevanten Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NRTI: nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

## Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Niemetz, Ingo	Nein	Nein / Nein	Ja / Nein	Nein / Nein	Nein	Nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?