

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (*Eviplera*[®])

Gilead Sciences GmbH
Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.01.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Complera	Handelsname für Eviplera in USA/Kanada
DAPY	Diarylpyrimidin
DNA	Deoxyribonucleic Acid
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus Type 1
N(t)RTI	Nucleotide analog Reverse Transcriptase Inhibitors (Nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer)
NNRTI	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (Nicht- nukleosidischer Reverse Transkriptase-Hemmer)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic Acid
RPV	Rilpivirin
STR	Single Tablet Regimen (Eintablettenregime, Single-Tablet-Regime)

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil
Markenname:	Eviplera®
ATC-Code:	J05AR08

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
9321800	EU/1/11/737/001	25 mg Rilpivirin, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil	30 St.
9321817	EU/1/11/737/002	25 mg Rilpivirin, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil	3 x 30 St.

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.

Eviplera® ist ein Eintablettenregime (Single-Tablet-Regime, STR), das den neuen Wirkstoff

- Rilpivirin, einen nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)

sowie die zwei etablierten Wirkstoffe

- Emtricitabin, einen nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) und
- Tenofoviridisoproxil, einen nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NtRTI)

enthält.

Jeder dieser drei Wirkstoffe bewirkt eine Störung der für die HI-Virusvermehrung erforderlichen Umschreibung der viralen RNA in DNA durch das Enzym Reverse Transkriptase.

Rilpivirin (TMC 278) ist ein Diarylpyrimidin-Analogon. Es bindet an die Reverse Transkriptase nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside. Die katalytisch aktive Bindungsstelle des Enzyms wird damit blockiert und die Replikation der viralen DNA entsprechend verhindert.

Emtricitabin ist ein Cytosin-Analogon. Es wird in der Zelle in die aktive Form des Triphosphats phosphoryliert. Dieses wird als falsches Substrat in die virale DNA eingebaut. Dadurch können keine weiteren Nukleotide gebunden werden, und es kommt zum Kettenabbruch der DNA. Die Virusreplikation ist damit unterbrochen. (PZ Online 2011a)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tenofoviridisoproxil ist ein Prodrug und liegt im Fertigarzneimittel als Fumarat vor. Die Substanz wird *in vivo* in Tenofovir umgewandelt. Nach zweimaliger Phosphorylierung entsteht daraus der aktive Metabolit Tenofoviridiphosphat, der in der Nukleinsäuresynthese mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat konkurriert und dadurch die Reverse Transkriptase hemmt. (PZ Online 2011b)

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.

Mit Eviplera[®] wird das erste Single-Tablet-Regime (STR) für eine komplette antiretrovirale Kombinationstherapie (drei Wirkstoffe aus zwei Substanzklassen) der HIV-1 Infektion für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten in Deutschland verfügbar gemacht. Eviplera[®] muss nur einmal täglich eingenommen werden, was für die Adhärenz bei lebenslanger Behandlung von großer Bedeutung ist. (Gilead 2011)

NNRTI binden in der Nähe der Substratbindungsstelle für Nukleoside an die Reverse Transkriptase und behindern so ihre Funktion. Im Unterschied zu NNRTIs mit starren Grundkörpern, wie Efavirenz oder Nevirapin, zeichnet sich Rilpivirin durch einen flexiblen Bindungsmodus aus. Es kann in der Bindungstasche des Enzyms flexibel an mehreren Stellen binden, so dass eine erste Resistenzmutation im Bereich der Bindungstasche des Enzyms kompensiert werden kann.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	28. November 2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet entspricht den Angaben aus Kapitel 4.2 der Fachinformation.

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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
US	Complera™ (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in treatment-naïve adults. The following points should be considered when initiating therapy with Complera: More rilpivirine-treated subjects with HIV-1 RNA greater than 100,000 copies/mL at the start of therapy experienced virologic failure compared to subjects with HIV-1 RNA less than 100,000 copies/mL at the start of therapy. The observed virologic failure rate in rilpivirine-treated subjects conferred a higher rate of overall treatment resistance and cross-resistance to the NNRTI class compared to efavirenz. More subjects treated with rilpivirine developed lamivudine/emtricitabine associated resistance compared to efavirenz. Complera is not recommended for patients less than 18 years of age.	10. Aug 2011	A
Canada	Complera® (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) is indicated for use alone as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatmentnaive adults. Complera should not be administered with Emtriva®, Viread®, Truvada®, Atripla®, Edurant™ or lamivudine-containing products (see warnings and precautions).	23. Sep 2011	A
Australia		Erwartet bis 8. Januar	
UK		28.11.2011	
a: Angabe der Kodierung analog, falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

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.

Zur Informationsbeschaffung wurde der aktuelle Wissensstand hinsichtlich des Wirkmechanismus von Rilpivirin im Vergleich zu anderen NNRTIs zusammengefasst. Informationen in Kapitel 2.1 und 2.2 Moduls basieren auf der Fachinformation für Eviplera®. (Gilead 2011) Tabelle 2-5 wurde zusammengestellt nach Rücksprache mit der Abteilung Regulatory Affairs, Gilead Sciences Ltd, UK, Cambridge.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gilead 2011. Eviplera® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation (Stand: November 2011). *Rote Liste GmbH*
2. PZ Online 2011a. Emtricitabin (Emtriva® Hartkapseln, Gilead). <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=160&type=0>
3. PZ Online 2011b. Tenofovir Disoproxil Viread® Filmtabletten (Gilead Sciences). <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=194>