

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Rilpivirin (EDURANT<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.01.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

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

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Aids	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP-N	Netto-Apothekenverkaufspreis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV-1	Humaner Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
N(t)RTI	Nukleosidaler/Nukleotidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
OR	Odds Ratio
PI	Proteasehemmer
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
SF-36v2	Short form 36 version 2

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


<b>Name:</b>	Dr. Jochen Fleischmann
<b>Position:</b>	Head Health Economics & Market Access
<b>Adresse:</b>	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
<b>Telefon:</b>	00 49 2137 955 287
<b>Fax:</b>	00 49 2137 931
<b>E-Mail:</b>	jfleisch@its.jnj.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Rilpivirin</b>
<b>Markenname:</b>	<b>EDURANT 25 mg Filmtabletten</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AG05</b>

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

Rilpivirin ist ein Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1). Die reverse Transkriptase (RT) ist ein Enzym, welches die Umschreibung der viralen doppelsträngigen Erbsubstanz (DNA) aus viraler einzelsträngiger Erbsubstanz (RNA) katalysiert. Durch das Blockieren der RT kann die Vermehrung des Virus gehemmt werden. Rilpivirin wird im Rahmen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in Kombination mit zwei Nukleosidalen/Nukleotidalen Inhibitoren der RT (N(t)RTI) gegeben.

Als andere Kombinationspartner für die N(t)RTI stehen neben der Wirkstoffklasse der NNRTI auch die Wirkstoffklassen der Proteaseinhibitoren (PI) und der Integraseinhibitoren (INI) zur Verfügung, die jeweils an einem anderen Schritt der Virusvermehrung ansetzen.



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p>Diese Indikation basiert auf Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 48. Woche von zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 96. Woche einer Phase-IIb-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>	28.11.2011	A

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Laut G-BA: Efavirenz in Kombination mit zwei N(t)RTIs (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)  Laut pharmazeutischer Unternehmer (pU) als zusätzliche Möglichkeit: Efavirenz in Kombination mit Zidovudin plus Lamivudin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Efavirenz in Kombination mit zwei N(t)RTIs (Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) wurde seitens des G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Wie im Beratungsgespräch am 22.11.2011 mit dem G-BA ausweislich des Protokolls erörtert, wird von Seiten des pU auch Efavirenz in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin als eine Variante einer zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen und daher im Folgenden auch dargestellt. Die Festlegung folgt ansonsten den Kriterien des G-BA:

Die festgelegte medikamentöse Vergleichstherapie hat eine Zulassung im Anwendungsgebiet. Sie gehört zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet und wird – als Fixkombination – in den entsprechenden Leitlinien empfohlen. Von Tenofovir/Emtricitabin (Truvada), Abacavir/Lamivudin (Kivexa) und Zidovudin/Lamivudin (Combivir) sind Fixkombinationen in Deutschland verfügbar, wobei letztere die wirtschaftlichste ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wahl der Initialtherapie erfolgt patientenindividuell, sodass auch ein anderes als ein empfohlenes Therapieregime das Regime der Wahl für einen Patienten sein kann.

Zidovudin/Lamivudin ist bzgl. virologischer Wirksamkeit mit Tenofovir/Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin vergleichbar, Nachteile sind aber u. a. eine zweimal tägliche Einnahme, eine höhere Abbruchrate und ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie. Vorteile sind fehlende Neurotoxizität und eine gute Liquorgängigkeit von Zidovudin. Zidovudin/Lamivudin ist gegenüber Abacavir/Lamivudin bei Patienten mit  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml bzgl. virologischen Ansprechens und Nebenwirkungen des Grades 2-4 und gegenüber Tenofovir/Emtricitabin über einen Zeitraum von 144 Wochen bzgl. Reduktion der Viruslast nicht unterlegen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Aufgrund der folgenden patientenrelevanten Endpunktergebnisse aus drei aktivkontrollierten Vergleichsstudien ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen und Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz im Anwendungsgebiet.

### Virologisches Ansprechen

Es konnte eine statistisch eindeutig signifikante Überlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,61 [0,40; 0,91]). Das virologische Ansprechen ist eng mit Vorteilen bezüglich Mortalität und Morbidität korreliert. Insbesondere wird die Krankheitsprogression verzögert. Diese Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für männliche Patienten unter Rilpivirin (OR [95%-KI]: 0,45 [0,27; 0,74], 1,08 [0,52; 2,24]). Hinsichtlich der *Backbone*-Therapie ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion.

### Unerwünschte Ereignisse

- Hautausschläge: es lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]). Dies stellt einen Vorteil von Rilpivirin hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, welche besonders häufig in Zusammenhang mit antiretroviralen Medikamenten auftreten, dar.
- Neuropsychiatrische Ereignisse: es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,64]).
- Neurologische Ereignisse: es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,43 [0,32; 0,58]).
- Haut-Ereignisse: es lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,91]), das Ergebnis ist aber aufgrund von erhöhter Heterogenität (Heterogenitätstest:  $p=0,10$ ;  $I^2=56\%$ ) nicht aussagekräftig.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,13 [0,73; 1,75]), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,80 [0,46; 1,39]) und der Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,89 [0,31; 2,54]) und hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit psychiatrischen Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,82 [0,52; 1,28]) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Die statistische Signifikanz der Interaktionstests zu Neuropsychiatrischen Ereignissen ( $p=0,02$ ) und zu Psychiatrischen Ereignissen ( $p=0,03$ ) zeigte Belege für Effektmodifikationen durch die *Backbone*-Therapie an (OR [95%-KI]): Neuropsychiatrische Ereignisse: 0,45 [0,32; 0,63] für Truvada, 0,41 [0,23; 0,73] für Combivir und 2,75 [0,76; 9,95] für Kivexa; Psychiatrische Ereignisse: 0,72 [0,50; 1,05] für Truvada, 0,69 [0,30; 1,58] für Combivir und 6,00 [1,34; 26,81] für Kivexa.

### Weitere Endpunkte

Im Endpunkt „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rilpivirin und Efavirenz beobachtet. Der Interaktionstest ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p=0,11$ ;  $I^2=55,6\%$ ). Die Gesamtschätzer für die *Backbone*-Therapie Subgruppen waren (OR [95%-KI]): 1,73 [0,76; 3,97] für Truvada, 0,18 [0,02; 1,58] für Combivir und 0,38 [0,03; 4,58] für Kivexa. Daher gibt es hier einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie.

Hinsichtlich der physischen (MWD [95%-KI]: -0,86 [-2,41; 0,68]) und der mentalen Komponenten (MWD [95%-KI]: -0,63 [-2,60; 1,34]) des SF-36v2 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rilpivirin und Efavirenz.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz basieren auf einer Meta-Analyse der drei aktivkontrollierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) C204, C209 und C215. Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien entsprachen demnach der Evidenzstufe Ib. Die Studien beinhalten direkte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz. In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz, basierend auf einer umfassenden Meta-Analyse aller relevanten klinischen Phase-IIb/III RCT dargelegt und damit die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörden untermauert. Aufgrund von Qualität und Umfang der vorliegenden Evidenz wird bezüglich Ergebnissicherheit des Zusatznutzens der Status „Beleg“ beansprucht.

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Der direkte Zusammenhang einer Verringerung der Viruslast, gemessen als HIV-1-RNA im Blutplasma, mit einem verzögerten Eintritt von Aids und/oder Tod, wurde in einer Meta-Analyse von 18 klinischen Studien und über 5.000 Patienten nachgewiesen. Die Viruslast ist somit direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken und kann außerdem als patientenrelevanter Parameter für weitere patientenrelevante Endpunkte (Morbidität: Aids-definierende Ereignisse, und Mortalität: Tod) herangezogen werden. Durch die Erfassung unerwünschter Ereignisse wird die Verträglichkeit des Arzneimittels gemessen, weswegen dieser Endpunkt als patientenrelevant eingestuft wird.

Die Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Nutzens und Zusatznutzens von Rilpivirin bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml beruht daher auf Endpunkten, die widerspiegeln, wie virologisch wirksam das zu bewertende Arzneimittel ist, wie der Patient sich bei der Behandlung mit diesem Medikament fühlt und wie verträglich das zu bewertende Arzneimittel ist.

Hinsichtlich des virologischen Ansprechens, der Vermeidung neuropsychiatrischer Ereignisse, neurologischer Ereignisse und Hautausschlägen lässt sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin belegen. In Bezug auf virologisches Ansprechen ist der Zusatznutzen als gering einzustufen.

Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist für die Endpunkte der neuropsychiatrischen Ereignisse, der neurologischen Ereignisse und der Hautausschläge als beträchtlich einzustufen, da eine

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsame Vermeidung relevanter unerwünschter Ereignisse erreicht wird. Die Ergebnisse in diesen Endpunkten zeigen, dass Rilpivirin einen wichtigen Beitrag leistet, die bei der bisher verfügbaren antiretroviralen HIV-Therapie – wie sie im vorliegenden Falle durch die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz repräsentiert wird – beobachtbaren unerwünschten Ereignisse zu verringern. Die unmittelbare Wichtigkeit der betreffenden Endpunkte wird beispielsweise durch Patientenpräferenzstudien untermauert. So wurde z. B. in einer Patientenpräferenzstudie gezeigt, dass gerade die Vermeidung neuropsychiatrischer Ereignisse wie beispielsweise eine schlechte Schlafqualität in den Augen der Patienten eine besonders wichtige Anforderung an eine HIV-Therapie ist.

Eine weitere aktuelle Präferenzstudie aus Deutschland kam zu dem Ergebnis, dass das wichtigste Therapieziel für Patient und Therapeut ist, dass dem Patienten die HIV-Infektion nicht anzumerken ist, so dass hier z. B. auch die Vermeidung von Hautausschlägen von besonderer Bedeutung sein kann. Eine kleine Tablettengröße, wie bei Rilpivirin (6,4 mm), kann dieses Behandlungsziel zusätzlich unterstützen.

In weiteren Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen zeigt Rilpivirin gegenüber Efavirenz keine Verschlechterung (inklusive schwerwiegende Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse). Insgesamt ist die Verträglichkeit von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz höher einzuschätzen. In den Endpunkten virologisches Versagen (Resistenzen) und Lebensqualität weist Rilpivirin versus Efavirenz einen zumindest äquivalenten Nutzen auf.

Rilpivirin stellt damit einen nächsten Schritt im Zuge der kontinuierlichen Verbesserung der Therapie der HIV-Infektion dar. In § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wird ein „geringer Zusatznutzen“ als vorliegend angesehen, wenn „eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ erreicht wird. Die Gesamtschau des nachgewiesenen Zusatznutzens lässt sich am ehesten als moderate Verbesserung der bisher vorliegenden therapeutischen Optionen in der Zielpopulation, insbesondere der zweckmäßigen Vergleichstherapie, kennzeichnen und damit als insgesamt „geringer Zusatznutzen“, auch wenn in einzelnen Endpunkten aufgrund des Ausmaßes der erreichten Verbesserung durchaus von einem beträchtlichen Zusatznutzen gesprochen werden kann.



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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Ziel einer HAART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Allerdings können nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie und eine Reduktion der Viruslast auf 20-50 HIV-1-RNA-Kopien/ml eine Resistenzentwicklung und ein konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Die zuverlässige Einnahme der Medikation wird dabei als wesentlich für den Therapieerfolg angesehen.

Mit einer HAART sollte u.a. in folgenden Fällen begonnen werden, um das Progressionsrisiko möglichst gering zu halten:

- Es liegen Symptome einer HIV-1-Infektion bzw. eine Aids-definierende Erkrankung, gesicherte HIV-Nephropathie oder eine Koinfektion mit Hepatitis B vor.
- Die CD4-Zellzahl liegt unterhalb von 350 Zellen/ $\mu$ l.
- Bei ansonsten asymptomatischen Patienten mit einer CD4-Zellzahl von 350-500 Zellen/ $\mu$ l treten zusätzliche Risikofaktoren auf, wie z. B. Alter (>50 Jahre) und kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Schwangere Frauen sollen zur materno-fetalen Transmissionsprophylaxe ebenfalls mit einer HAART beginnen.

Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die oben genannten Patientengruppen stellen somit die Zielpopulation für eine Behandlung mit Rilpivirin dar, solange die Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml ist.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Eine HAART wird zu einem möglichst frühen Zeitpunkt (spätestens bei <350 CD4-Zellen/ $\mu$ l) begonnen und muss lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden. Entscheidend dafür sind u. a. die Komplexität des Arzneimittelregimes und unerwünschte Ereignisse. Für den Patienten ist es wichtig, dass ihm die HIV-Infektion nicht anzumerken ist. Dieses Therapieziel wird durch die Gabe einer kleinen Tablette mit einfachem Dosierungsschema, wie bei Rilpivirin, unterstützt.

Obwohl die HAART das Ergebnis der HIV-Behandlung maßgeblich verbessert hat, liegt die Lebenserwartung von HIV-Patienten nach wie vor unter der der Allgemeinbevölkerung.

Ein Grund hierfür sind z. T. toxische Effekte. Bei der Entwicklung neuer antiretroviraler Arzneimittel spielt deshalb, neben einer vergleichbaren oder verbesserten Wirksamkeit, eine geringere Toxizität des Wirkstoffes und bessere Verträglichkeit für den Patienten eine entscheidende Rolle. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind u. a. Ausschlag, psychiatrische Symptome, Leberreaktionen, Lipodystrophie und Nierenfunktionsstörungen.

Aufgrund seiner im Vergleich zu Efavirenz besseren Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit im Sinne einer virologischen Ansprechrate und Erhöhung der CD4-Zellzahl wurde Rilpivirin für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen.

Rilpivirin deckt somit den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarer Wirksamkeit, aber einem besseren Verträglichkeitsprofil.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	2.359
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Bei allen Patienten im Anwendungsgebiet „Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml“ liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Zielpopulation	gering	2.359
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	4.912,90 Euro 403,88 Euro (AVP-N) / 30 * 365	11.589.531,10 Euro

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
11.589.531,10 Euro

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Zielpopulation	4.912,90 Euro 403,88 Euro (AVP-N) / 30 * 365	11.589.531,10 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
11.589.531,10 Euro

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz	Zielpopulation	4.495,00 Euro 367,93 Euro (AVP-N) / 30 * 365 + 20,10 Euro	10.603.705,00 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Rilpivirin (EDURANT<sup>®</sup>) 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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- 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.

Für 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.