

IQWiG-Berichte – Nr. 395

**Rilpivirin (neues
Anwendungsgebiet) –
Addendum zum Auftrag A15-55**

Addendum

Auftrag: A16-28
Version: 1.0
Stand: 25.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Rilpivirin (Addendum zum Auftrag A15-55)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

09.05.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-28

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katharina Biester
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Rilpivirin, HIV-Infektionen, Adoleszent, Nutzenbewertung

Keywords: Rilpivirine, HIV Infections, Adolescent, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studie TM 278-C213	2
2.2 Nicht adjustierter indirekter Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz	4
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse – weitere Untersuchungen, einarmige Studie zu Rilpivirin (Patienten mit $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml bei Studieneinschluss)	3
Tabelle 2: Charakteristika der vom pU nachgereichten Studien und darin eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen, einarmige Studien zu Efavirenz.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienzvirus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NRTI	nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.05.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-55 (Rilpivirin [neues Anwendungsgebiet] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Die Dossierbewertung A15-55 wurde aufgrund einer Änderung des Anwendungsgebiets zu Rilpivirin durchgeführt [1]. Diese Änderung bezog sich auf antiretroviral nicht vorbehandelten Kinder und Jugendliche zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml [2]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in seinem Dossier eine einarmige Studie zu Rilpivirin (Studie TM 278-C213, nachfolgend als Studie C213 benannt) eingereicht. Einen indirekten Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebte der pU nicht an [3].

Um über den Zusatznutzen von Rilpivirin beschließen zu können, hat der G-BA das IQWiG mit der Darstellung und sofern möglich Bewertung der im Dossier vom pU vorgelegten einarmigen Studie C213 beauftragt. Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung dargestellt und bewertet werden, ob die vorgelegte Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin bei Jugendlichen ab 12 Jahren herangezogen werden kann. Gegebenenfalls sind die vom pU im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen ergänzend heranzuziehen.

Mit der schriftlichen Stellungnahme [4] reichte der pU Informationen zur Anwendung der Interventionen in der Studie C213 ein. Außerdem reichte er Auswertungen für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von Rilpivirin mit Efavirenz ein.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Studie TM 278-C213

Der pU hat für die Nutzenbewertung von Rilpivirin im neuen Anwendungsgebiet im Dossier die einarmige Studie TM 278-C213 (nachfolgend Studie C213) vorgelegt. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung zum Auftrag A15-55 beschrieben, inklusive einer Tabelle zu Studiencharakteristika [1]. Mit dieser einarmigen Studie legte der pU keine Daten vor, aus denen sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten ließ. Einen indirekten Vergleich von Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie strebte der pU nicht an (siehe hierzu die detaillierte Beschreibung in der Dossierbewertung zum Auftrag A15-55).

Die relevante Teilpopulation der Studie C213 für die vorliegende Fragestellung umfasste 28 von insgesamt 36 Kindern und Jugendlichen. Diese Population ist durch eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml definiert (siehe Dossierbewertung zum Auftrag A15-55).

Ob die nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in der Studie C213 gemäß dem in Deutschland gültigen Zulassungsstatus gegeben wurden, blieb aufgrund fehlender Informationen für die Dossierbewertung zum Auftrag A15-55 unklar.

Der pU legt in seiner Stellungnahme für 14 Kinder und Jugendliche der Studie C213 Angaben zu den NRTI vor, die zusammen mit Efavirenz gegeben wurden („Backbone“ Therapie). Aus diesen Angaben geht hervor, dass 1 Patient, der Lamivudin erhalten hatte, statt der zugelassenen Dosis von 300 mg [5] eine Dosis von 150 mg erhalten hatte. 11 Patienten hatten Tenofovir in einer Dosis von 300 mg erhalten. Vermutlich bezieht sich diese Angabe auf Tenofovirdisoproxilfumarat, was 245 mg Tenofovirdisoproxil entspricht. Diese Dosis ist zulassungsgemäß [6]. Auch wenn für 14 Patienten die Behandlung überwiegend innerhalb des deutschen Zulassungsstatus erfolgt war, bleibt dies für die anderen Patienten weiterhin aufgrund fehlender Informationen unklar. Zudem beschreibt der pU nicht, ob die 14 Patienten, für die er Daten vorlegt, zur relevanten Teilpopulation gehören.

Demografische Angaben liegen nur für das Geschlecht für die relevante Teilpopulation vor. Dabei waren 11 (39 %) der Patienten männlich und 17 (61 %) weiblich. Das Alter in der Gesamtpopulation lag im Durchschnitt bei 14,6 Jahren (Standardabweichung 1,7). 56 % der Patienten waren weiblich. Die CD4 Zellzahl/ μl lag bei ca. 89 % der 36 Patienten bei $> 200/\mu\text{l}$.

Tabelle 1 stellt die Ergebnisse der einarmigen Studie C213 für die relevante Teilpopulation dar.

Tabelle 1: Ergebnisse – weitere Untersuchungen, einarmige Studie zu Rilpivirin (Patienten mit $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml bei Studieneinschluss)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Rilpivirin	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a
Studie C213 (Zeitpunkt: 48 Wochen)		
Mortalität		
Tod	28	0 (0)
Morbidität		
Virologisches Ansprechen (< 50 HIV-1-RNA Kopien/ml) ^b	28	22 (78,6)
Ergänzend dargestellt: Surrogatendpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl/ μ l	28	MW (SD) 214,5 (205,6)
Nebenwirkungen		
UE (ergänzend dargestellt)	28	27 (96,4)
SUE	28	5 (17,9)
Abbruch wegen UE	28	0 (0)
weitere UE von (SOC) ^c		
Gastrointestinale Erkrankungen	28	14 (50)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28	23 (82,1)
Psychiatrische Erkrankungen	28	7 (25,0)
Erkrankungen des Nervensystems	28	10 (35,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastiums	28	9 (32,1)
a: sofern nicht anders vermerkt		
b: gemäß FDA-TLOVR-Algorithmus		
c: Die vom pU in Modul 4 des Dossiers dargestellte Auswahl von UE von besonderem Interesse auf Basis von SOC war nicht nachvollziehbar; in der vorliegenden Tabelle sind die SOC dargestellt, in denen bei mindestens 20 % der Patienten ein Ereignis beobachtet wurde. Die SOC „Untersuchungen“ wird nicht dargestellt, da sie in der Studie C213 keine patientenrelevanten Ereignisse umfasste.		
CD4: Cluster of Differentiation 4; FDA: Food and Drug Administration; HIV: humanes Immundefizienzvirus;		
n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;		
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung;		
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLOVR: Time to Loss of Virologic Response (Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus;		
MW: Mittelwert		

Ungefähr 79 % der Kinder und Jugendliche der relevanten Teilpopulation in der Studie C213 zeigten ein virologisches Ansprechen, ca. 18 % ein SUE. Unter den UE nach System Organ Class (SOC) traten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (82,1 % der Patienten) und gastrointestinale Ereignisse (50 % der Patienten) am häufigsten auf.

Aufgrund fehlender Vergleichsdaten ergibt sich aus der einarmigen Studie C213 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; damit gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

2.2 Nicht adjustierter indirekter Vergleich von Rilpivirin und Efavirenz

Der pU reicht in seiner Stellungnahme einen nicht adjustierten indirekten Vergleich von Rilpivirin mit Efavirenz ein. Dafür legt er 4 einarmige Studien zu Efavirenz vor (Starr 1999 [7], Starr 2002 [8], McKinney 2007 [9], Scherpbier 2007 [10]). Der pU betrachtet für diesen Vergleich den Endpunkt virologisches Ansprechen. Er macht keine Angaben zur Informationsbeschaffung. Der pU hält den Vergleich aufgrund der Unterschiede der Patientencharakteristika und der methodischen Limitationen eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs für „erheblich eingeschränkt“ interpretierbar.

Aufgrund der fehlenden Beschreibung zur Informationsbeschaffung kann nicht beurteilt werden, ob der vom pU vorlegte Studienpool zu Studien mit Efavirenz vollständig ist.

Tabelle 2 zeigt die in den vorgelegten Studien zu Efavirenz eingesetzten Interventionen, die Anzahl und das Alter der eingeschlossenen Patienten, wie viele von ihnen nicht mit einer antiretroviralen Therapie vorbehandelt waren und Angaben zur Anzahl Patienten mit $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml bei Studieneinschluss .

Tabelle 2: Charakteristika der vom pU nachgereichten Studien und darin eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen, einarmige Studien zu Efivarens

Studie	Intervention	Anzahl Patienten N	Alter MW (SD) Median (Min.; Max.)	Anzahl therapie-naive Patienten n (%)	Anzahl Patienten mit ≤ 100 000 HIV-1-RNA Kopien/ml bei Studieneinschluss n (%)
Starr 1999	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efavirenz 1-mal/Tag morgens, initiale Dosis abhängig vom Körpergewicht^a ▪ Nelfinavir 3-mal/Tag, initiale Dosis 20–30 mg/kg Patienten konnten die NRTI, die sie vor der Studie einnahmen, weiter einnehmen oder nach Einschätzung des Arztes ändern.	57	8,5 (3,3) 8,0 (3,8; 16,8)	2 (3,5 ^b) ^c	k. A.
Starr 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efavirenz 1-mal/Tag morgens, initiale Dosis 720 mg abhängig vom Körpergewicht^d ▪ Nelfinavir 3-mal/Tag, initiale Dosis: Patienten ≤ 30 kg: 20–30 mg/kg; Patienten ≥ 30 kg: 750 mg 	19	k. A. 5,3 (3,1; 9,6)	14 (73,7 ^b) ^c	k. A.
McKinney 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efivarens 1-mal/Tag, Dosis erfolgte nach Dosierungsschema abhängig vom Körper-gwicht (Kapsel: min. Dosis 200 mg, max. Dosis 600 mg; orale Lösung: min. 360 mg, max. 720 mg) ▪ Emtricitabin 1-mal/Tag 6 mg/kg (max. Dosis 200 mg) ▪ Didanosin 1-mal/Tag, 240 mg/m² (max. Dosis 400 mg) 	37	k. A. 10,5 (3,2; 21,1) ^d	36 (97,3)	k. A.
Scherpbier 2007	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efivarens 1-mal/Tag, Dosis erfolgte nach Dosierungsschema entweder abhängig vom Alter als Suspension oder abhängig vom Körpergewicht als Kapsel (Kapsel: min. Dosis 200 mg, max. Dosis 600 mg) ▪ Abacavir 16 mg/kg (max. Dosis 600 mg/Tag) ▪ Didanosin 1-mal/Tag, 200-400 mg/m² ▪ Lamivudin 4 mg/kg (< 6 Wochen) oder 8 mg/kg (≥ 6 Wochen); max. Dosis 300 mg/Tag 	36	k. A. 6,6 (IQR: 3,3; 10,7) ^f therapienaiv: 3,3 (IQR: 1,7; 9,9) ^f	14 (38,9) ^e	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Charakteristika der vom pU nachgereichten Studien und darin eingeschlossenen Patienten – weitere Untersuchungen, einarmige Studien zu Efavirenz (Fortsetzung)

<p>a: initiale Dosis (mg/Tag) = (Körpergewicht/70)^{0,7} * 600 mg; Die Dosis wurde auf 25 mg gerundet. b: eigene Berechnung c: Vorbehandlung mit NNRTI oder PI war Ausschlusskriterium der Studie. d: initiale Dosis (mg/Tag) = (Körpergewicht/70)^{0,7} * 720 mg d: Basisdaten werden auch dargestellt für die Altersgruppe (Median [Min.; Max.]): 17,5 (14,5; 21,1), Ergebnisse liegen für diese nicht vor. e: Keine Patienten hatten zuvor ein NNRTI erhalten. f: IQR: 1. Quartil; 3. Quartil HIV: humanes Immundefizienzvirus; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angabe; Max.: maximal; Min.: minimal; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; NRTI: nukleosidaler Reverse- Transkriptase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>
--

Die vom pU vorlegten Studien zu Efavirenz bilden weder die zweckmäßige Vergleichstherapie noch das Anwendungsgebiet von Rilpivirin ab:

- Keine der Studien setzte die zweckmäßige Vergleichstherapie ein, die aus der Kombination von Efavirenz mit Abacavir plus Lamivudin besteht. In allen 4 Studien erhielten die Patienten zwar Efavirenz, aber nur in der Studie von Scherpbier 2007 auch Abacavir und Lamivudin; allerdings setzte diese Studie auch Didanosin ein. Die anderen 3 Studien kombinierten Efavirenz entweder mit Nelfinavir oder mit Emtricitabin und Didanosin.
- Die Patienten in allen 4 Studien waren – zumindest größtenteils – jünger als 12 Jahre.
- Nur in der Studie McKinney 2007 waren fast alle eingeschlossenen Patienten noch nicht antiretroviral vorbehandelt. In den anderen Studien lag der Anteil nicht antiretroviral vorbehandelter Patienten zwischen ca. 4 % und 74 %.
- Für keine der Studien lagen Angaben zur Anzahl der Patienten mit $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml bei Studieneinschluss vor.

Insgesamt ist ein nicht adjustierter indirekter Vergleich für die vorliegende Fragestellung mit den vom pU vorgelegten Studien zu Efavirenz nicht möglich. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar auch Unterschiede im Alter und der Vorbehandlung sieht, aber den indirekten Vergleich mit den vorgelegten Studien lediglich für „erheblich eingeschränkt“ interpretierbar hält.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ungeeignet. Dies gilt sowohl für die bereits mit dem Dossier vorgelegten als auch für die in der Stellungnahme nachgereichten Daten.

Zusammenfassend ändert sich die Einschätzung der Dossierbewertung A15-55 durch die vom pU zusätzlich vorgelegten Daten nicht: Für Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml ist der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-55 [online]. 30.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 377). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-55_Rilpivirin-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. 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.
3. Janssen-Cilag GmbH. Rilpivirin (Edurant): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von ≥ 12 bis < 18 Jahren [online]. 16.12.2015 [Zugriff: 11.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1305/2015-12-16_Modul4_Rilpivirin.pdf.
4. Janssen Cilag GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 377: Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-55. 2016: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/212/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. ratiopharm GmbH. Lamivudin Teva Pharma B. V. 300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 04.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Gilead. Viread® 245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 04.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. N Engl J Med 1999; 341(25): 1874-1881.
8. Starr S, Flechter C, SA S, Brundage RC, Yong FH, Douglas SD et al. Efavirenz liquid formulation in human immunodeficiency virus-infected children. PACTF 382 Study Team. Pediatr Infect Dis J 2002; (21): 659-663.
9. McKinney RE, Jr., Rodman J, Hu C, Britto P, Hughes M, Smith ME et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. Pediatrics 2007; 120(2): e416-e423.
10. Scherpbier HJ, Bekker V, Pajkrt D, Jurriaans S, Lange JM, Kuijpers TW. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children: safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. Pediatrics 2007; 119(3): e705-e715.