



(19992) EDURANT, Janssen-Cilag AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2016

1 Zulassung Swissmedic

EDURANT wurde von Swissmedic per 26. Februar 2013 mit folgender Indikation zugelassen:

„Erwachsene

EDURANT ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung einer HIV-1 Infektion (Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1) bei erwachsenen antiretroviral therapienaiven Patienten mit einer Baseline-Viruslast von $\leq 100'000$ HIV-1 RNA-Kopien/ml indiziert..“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Rilpivirin ist ein nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

Die Evidenz für die Wirksamkeit basiert auf den 48-Wochen-Daten von zwei randomisierten Doppelblindstudien der Phase III: ECHO (n = 690) und THRIVE (n = 678). Abgesehen vom Basisregime (BR) war das Studiendesign bei ECHO und THRIVE identisch. Nach 48 Wochen wurde die virologische Ansprechrate (nicht nachweisbare Viruslast) bei Patienten, die einmal täglich 25 mg Rilpivirin zusätzlich zu einem BR erhielten, im Vergleich zu Patienten, die einmal täglich 600 mg Efavirenz (Stocrin) zusätzlich zu einem BR erhielten, ausgewertet. Es wurden antiretroviral nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte Patienten mit einer Plasma-HIV-1- RNA ≥ 5.000 Kopien/ml eingeschlossen und auf Empfindlichkeit gegenüber N(t)RTI und auf Abwesenheit spezifischer mit NNRTI-Resistenz-assoziiierter Mutationen gescreent. In der ECHO Studie war das BR auf die N(t)RTIs Tenofoviridisoproxilfumarat plus Emtricitabin beschränkt. In der THRIVE-Studie bestand das BR aus zwei vom Prüfarzt gewählten N(t)RTIs: Tenofoviridisoproxilfumarat plus Emtricitabin oder Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin. In der ECHO-Studie wurde die Randomisierung basierend auf der Viruslast beim Screening stratifiziert. In der THRIVE-Studie wurde die Randomisierung basierend auf der Viruslast beim Screening und dem N(t)RTI-BR stratifiziert. In diese Analyse gingen 690 Patienten aus der ECHO- und 678 Patienten aus der THRIVE-Studie ein, die 48 Behandlungswochen abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten. In der gepoolten Analyse der ECHO- und THRIVE-Studien wurden die demografischen und die Ausgangs-Merkmale zwischen dem EDURANT-Arm und dem Efavirenz-Arm abgeglichen.

In beiden Studien ließ sich hinsichtlich der Wirksamkeit eine Nichtunterlegenheit von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz nachweisen.

Die Woche-48-Daten zeigen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin (89.3 % vs. 83.4 %; AD = 5.9 %; RR 0.65 [0.45; 0.93]; p = 0,017), für das sich ein geschlechts-spezifischer Unterschied andeutet (p = 0.05; I2 = 73.5% (Dossier) bzw. p = 0.048; I2 = 74.3 % [IQWiG A12-04, S. 31]). Bei nach Geschlecht getrennter Betrachtung liegt für Männer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin vor (91.3 % vs. 82.4 %; AD = 8.9 %; RR 0,50 [0.32; 0.77]; p = 0.002), nicht jedoch für Frauen (84.5 % vs. 86.0 %; RR 1.06; [0.58; 1.96]; p = 0.845). Die Woche-96-Daten zeigen eine Abschwächung des Subgruppenunterschieds für das Merkmal Geschlecht (p = 0.21; I2 = 36.5 %), der Effektgröße und des Effektunterschiedes zwischen der Rilpivirin- und der Efavirenz-Gruppe. Das Ergebnis ist für Männer noch statistisch signifikant (85.7 % vs. 78.5 %; AD = 7.2 %; RR 0.67 [0.44; 1.00]; p = 0.05); für die Gesamtgruppe jedoch nicht mehr statistisch signifikant (83.2 % vs. 78.5 %; RR 0.78 [0.57; 1.06]; p = 0.12).

Die gepoolte Analyse der beiden Studien ergab, dass nach 48 Wochen 84 Prozent der mit Rilpivirin und 82 Prozent der mit Efavirenz behandelten Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Viruskopien/ml lagen. Die mittlere Veränderung der CD4+-Zellzahl im Vergleich zum Studienbeginn war vergleichbar (+192 x 10⁶ Zellen/l im Rilpivirin-Arm und +176 x 10⁶ Zellen/l im Efavirenz-Arm).

Hinsichtlich eines virologischen Versagens ergab die Analyse Folgendes: Bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von maximal 100'000 HIV-1-RNA-Kopien/ml trat bei 3,8 Prozent der Patienten unter Rilpivirin versus 3,3 Prozent im Efavirenz-Arm ein virologisches Versagen auf. Bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von mehr als 100'000 HIV-1-RNA-Kopien/ml war der Unterschied größer. Virologisches Versagen wurde bei 15 Prozent der mit Rilpivirin behandelten Patienten und nur bei 6 Prozent der mit Efavirenz behandelten Patienten registriert. Patienten mit einer Viruslast von mindestens 100 000 Kopien/ml wiesen bei virologischem Versagen auch eine höhere Rate behandlungsbedingter Resistenzen gegen NNRTI auf. Dementsprechend überwiegt der Nutzen von Rilpivirin gegenüber den Risiken, nur bei Patienten mit einer niedrigen HIV-1-Viruslast (< 100'000 HIV-1-RNA-Kopien/ml).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Sicherheit:

Nebenwirkungen: Als sehr häufige Nebenwirkungen von Rilpivirin wurden in Studien erhöhte Werte des Gesamtcholesterols und des LDL-Cholesterols, Kopfschmerzen und Übelkeit registriert. Unter Rilpivirin könnte es, im Gegensatz zu einer Efavirenz-Behandlung weniger häufig zu zentralnervösen, moderaten Grad-2-Nebenwirkungen wie Schwindel und abnormen Träumen kommen. Die Ergebnisse waren diesbezüglich in den pivotalen Studien nicht signifikant. Im Vergleich zwischen Rilpivirin und Efavirenz zeigte sich kein Unterschied bezüglich Lebensqualität.

Interaktionen: Rilpivirin darf mit einer Reihe von Medikamenten nicht gleichzeitig eingenommen werden. Da es bei CYP3A-Enzyminduktion oder einem erhöhten pH-Wert im Magen zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit Abnahme der therapeutischen Wirkung kommen kann, darf der NNRTI nicht gleichzeitig mit den Antiepileptika Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Phenytoin, den Tuberkulostatika Rifabutin, Rifampicin und Rifapentin, Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol, dem systemischen Glucocorticoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis) und mit Johanniskrautpräparaten angewendet werden.

Medical need:

EDURANT ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln genauso wirksam wie der derzeit in der First-Line-Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angewendete Haupt-NNRTI Efavirenz. Nur bei Patienten mit einer niedrigen HIV-1-Viruslast (< 100'000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) überwiegt der Nutzen von EDURANT gegenüber den Risiken.

Packungen und Dosierungen:

Die Monatspackung 25mg zu 30 Tabletten wird auch in allen Referenzländern als einzige Packung angeboten. EDURANT bietet den Vorteil der nur einmal täglichen Einnahme als einzelne Tablette.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- APV
Der APV beträgt gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin Fr. 284.59, wobei EDURANT in allen Referenzländern im Handel ist. Die berücksichtigten Wechselkurse betragen Fr. 1.07/Euro, Fr. 1.47/GBP, Fr. 0.1142/SEK und Fr. 0.1422/DKK.

- TQV
Das BAG führt den TQV durch mit den Monopräparaten Stocrin (Efavirenz) und Viramune (Nevirapin) .

Arzneimittel (NNRTI)	Packung	FAP / Kosten 30 Tage
Stocrin (Efavirenz)	Filmtabl 600 mg 30 Stk.	Fr. 295.73
Viramune (Nevirapin)	Ret Tabl 400 mg 30 Stk.	Fr. 322.32
TQV-Durchschnitt		Fr. 309.03

- Wirtschaftlicher FAP
- Unter der Berücksichtigung der in der damaligen Verordnungsbestimmungen vorgesehenen Gewichtung des APV von Fr. 284.59 zu 2/3 und TQV zu Fr. 309.03 zu 1/3 resultiert für EDURANT ein wirtschaftlicher Preis von Fr. 292.74 ohne Limitierung,
- aufgrund des Preisvergleiches mit Stocrin und Viramune auf der Grundlage der Tagestherapie- bzw. Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz (vgl. oben),
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
30 Tabletten 25 mg	Fr. 292.74	Fr. 352.45

- ohne Auflagen.