

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabotegravir (Vocabria)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAB	Cabotegravir
CAR	<i>current antiretroviral therapy</i>
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAT-QoL	<i>HIV/AIDS targeted quality of life questionnaire</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HIVTSQ	<i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
i.m.	intramuskulär
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	Integrase-Strangtransfer Inhibitor
LA	langwirksam (<i>long-acting</i>)
MCS	<i>Mental Component Score</i> des SF-12
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PCS	<i>Physical Component Score</i> des SF-12
PIN	<i>Perception of Injection</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
Q1M	einmal monatlich
Q2M	alle zwei Monate
QoL	Lebensqualität (<i>quality of life</i>)
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
SF-12	<i>12-Item Short Form Survey</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) 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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare GmbH
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9 81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	ViiV Healthcare BV
Anschrift:	Van Asch van Wijckstraat 55, 3811 LP Amersfoort Niederlande

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Cabotegravir Tabletten (oral)

Wirkstoff:	Cabotegravir-Natrium
Handelsname:	Vocabria*
ATC-Code:	J05AJ04
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41763
Pharmazentralnummer (PZN)	16790808
ICD-10-GM-Code	B20, B21, B22, B23.8, B24, Z21
Alpha-ID	I29605

* Die Marke Vocabria ist Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Langwirksames Cabotegravir (i.m.)

Wirkstoff:	Cabotegravir
Handelsname:	Vocabria*
ATC-Code:	J05AJ04
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41762
Pharmazentralnummer (PZN)	16790814
ICD-10-GM-Code	B20, B21, B22, B23.8, B24, Z21
Alpha-ID	I29605

* Die Marke Vocabria ist Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert

Das zu bewertende Arzneimittel Cabotegravir (CAB, Handelsname Vocabria), bestehend aus Cabotegravir Filmtabletten und langwirksamem Cabotegravir (CAB LA, intramuskuläre Injektion), wird in einem nachfolgend genauer beschriebenen Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin (Therapieregime CAB + RPV) angewendet. Für die Nutzenbewertung wird – entsprechend der Beratung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) – das Arzneimittel CAB im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV mit zweimonatlicher Injektion (CAB + RPV Q2M) bewertet.

CAB wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Rilpivirin frei kombiniert. Rilpivirin LA (RPV LA, Handelsname Rekambys) wird wie CAB LA intramuskulär injiziert. Die freie Kombination dieser beiden langwirksamen Arzneimittel wird zur dauerhaften Behandlung von Infektionen mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt.

Das Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden:

- einer oralen Einleitungsphase (oral lead-in) mit täglicher Einnahme von CAB oral 30 mg (in Kombination mit RPV oral, 25 mg) über ungefähr einen Monat (mindestens 28 Tage),
- einer Initiierungs-Phase, beginnend am letzten Tag der oralen Einleitungsphase und bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

intramuskulären Initiierungs-Injektionen (*Loading Dose*) von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg)

sowie aus der

- anschließenden kontinuierlichen Erhaltungsphase (*maintenance phase*), bestehend aus den zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg).

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von CAB LA und RPV LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage kann die orale Therapie mit CAB und RPV (tägliche Einnahme von 30 mg CAB oral zuzüglich 25 mg RPV oral) im Sinne einer oralen Bridging-Phase (Überbrückungsphase) zur Überbrückung bis zu den nächst möglichen Injektionen eingesetzt werden. Sollte die orale Therapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales Regime empfohlen.

Weitere Details zu den genannten Phasen des oben dargestellten Therapieregimes sind der Fachinformation von Vocabria zu entnehmen.

Das ebenfalls von der Zulassung umfasste Therapieregime CAB + RPV mit monatlicher Injektion (CAB + RPV Q1M) wird nicht in Verkehr gebracht und ist daher für die hier vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

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 1-4 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)</p> <p>Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4. und 5.1) angewendet für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen. • die orale Therapie für Erwachsene, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“). 	17.12.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten - Fortführung der bestehenden Therapie
	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten mit medizinischer Umstellungsindikation	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Mit der Beratungsanforderung vom 02.08.2019 hat die ViiV Healthcare GmbH (im Folgenden: ViiV Healthcare) ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Festlegung der zVT beantragt. Im Beratungsgespräch vom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

23.10.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-186) wurde vom G-BA die zVT für das Therapieregime CAB + RPV entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien diskutiert. Die finale Niederschrift der Beratung wurde ViiV Healthcare am 20.02.2020 übermittelt.

Der G-BA hat eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Der G-BA führt weiterhin aus, dass er diese zVT für das gesamte Therapieregime CAB + RPV bestimmt hat.

Zur Konkretisierung hat der G-BA zusätzlich ausgeführt, dass das Anwendungsgebiet bezüglich des Vorliegens einer medizinisch notwendigen Umstellungsindikation zu unterteilen ist. Eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation liegt lt. G-BA insbesondere dann vor, wenn der Therapiewechsel wegen eines Therapieversagens aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt. Für die Teilpopulation der Patienten im AWG A, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorliegt, wird die Fortführung der bisherigen Therapie als zVT anerkannt.

Es wurde vom G-BA eingeschätzt, dass der Kontrollarm in beiden relevanten Zulassungsstudien - FLAIR (GSK-Studiennummer 201584) und ATLAS (GSK-Studiennummer 201585) – der zVT entspricht. Für die spezifische Wahl der Komparatortherapie in FLAIR ist eine Begründung anzugeben. Diese Begründung wird in Abschnitt 3.1.1 des Moduls 3 gegeben.

Da die beiden genannten Studien ATLAS und FLAIR randomisiert die zVT im Vergleich zu dem Therapieregime CAB + RPV Q1M untersuchen, dieses aber nicht in Verkehr gebracht wird, können die Studien nicht für einen direkten Vergleich im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogen werden. Es liegt jedoch mit der Studie ATLAS-2M (GSK-Studiennummer 207966) eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) vor, die das Therapieregime CAB + RPV Q2M im Vergleich zu CAB + RPV Q1M untersucht.

Die beiden RCT FLAIR und ATLAS-2M werden daher zur Ableitung und Begründung des Zusatznutzens nach 96 Wochen Behandlungsdauer in einem indirekten Vergleich zusammengeführt. Somit ermöglicht der indirekte Vergleich eine valide Bewertung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels CAB (Q2M) im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV im Vergleich zur festgelegten zVT. Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen sind im folgenden Abschnitt 1.5 zusammengefasst.

In einen zusätzlichen indirekten Vergleich über eine Behandlungsdauer von 48 Wochen fließt daneben noch die Studie ATLAS ein, die vergleichende Daten nur über 48 Wochen beinhaltet. Die Details sind in Modul 4 A ausgeführt.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs CAB+RPV Q2M vs. CAR ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für CAB+RPV Q2M vs. CAR	
	Hedges' g oder RR [95% KI]		
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	RR: 1,00 [0,92; 1,08], p=0,909	Zusatznutzen nicht belegt	
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96	RR: 1,62 [0,39; 6,77], p=0,505	Zusatznutzen nicht belegt	
Veränderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 96	Hedges' g: -0,17 [-0,42; 0,07], p=0,159	Zusatznutzen nicht belegt	
Mortalität bis Woche 96	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt	
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	RR: 1,06 [0,96; 1,16], p=0,252	Zusatznutzen nicht belegt ^{c, e}	
	< 35 Jahre RR: 1,15 [1,04; 1,26], p=0,005	Zusatznutzen nicht belegt ^{c, e}	
	35 - < 50 Jahre RR: 0,98 [0,90; 1,07], p=0,673	Zusatznutzen nicht belegt	
	≥ 50 Jahre nicht berechenbar	Zusatznutzen nicht belegt	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 ^b	SOC: General disorders and administration site conditions RR: 7,12 [5,20; 9,74], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^{c, e}	
	PT: Pyrexia RR: 3,09 [1,21; 7,91], p=0,018	Zusatznutzen nicht belegt ^d	
	PT: Asthenia RR: 11,20 [2,12; 59,14], p=0,004	Zusatznutzen nicht belegt ^d	
	PT: Dizziness (innerhalb der SOC Nervous system disorders) RR: 5,16 [1,44; 18,54], p=0,012	Zusatznutzen nicht belegt ^d	
	PT: Nasal congestion (innerhalb SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders) RR: 0,12 [0,02; 0,80], p=0,028	Zusatznutzen nicht belegt ^d	
	SOC: Injury, poisoning and procedural complications	RR: 0,50 [0,31; 0,81], p=0,005	-
		< 35 Jahre RR: 0,75 [0,33; 1,68], p=0,484	Zusatznutzen nicht belegt
35 - < 50 Jahre RR: 0,18 [0,08; 0,41], p<0,001		Zusatznutzen nicht belegt ^d	
≥ 50 Jahre RR: 1,13 [0,38; 3,37], p=0,823	Zusatznutzen nicht belegt		
PT: Arthropod bite RR: 0,13 [0,02; 0,81], p=0,029	Zusatznutzen nicht belegt ^d		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PT: Anxiety (innerhalb der SOC Psychiatric disorders)	RR: 3,33 [1,12; 9,89], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt ^d
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96	RR: 1,98 [0,98; 3,97], p=0,056	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	RR: 1,50 [0,65; 3,46], p=0,342	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 3,27 [0,88; 12,10], p=0,076	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Reaktionen an der Injektionsstelle	kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hepatotoxizität	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hypersensitivitätsreaktionen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hautausschlag	RR: 0,50 [0,19; 1,34], p=0,195	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: QT-Verlängerung	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Neuropsychiatrische Ereignisse	RR: 1,33 [0,79; 2,25], p=0,283	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Krämpfe	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Gewichtszunahme	RR: 3,00 [0,57; 15,77], p=0,195	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Rhabdomyolyse	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Pankreatitis	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Ereignisse, die den Kreatininspiegel beeinflussen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft</p>	<p>wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt</p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>^a adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator "CAB+RPV Q1M" ^b Es werden diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant ist. ^c Erläuterungen zur Einschätzung siehe Text ^d Statistisch signifikante Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Grunderkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs/geringeren Nutzens eingestuft ^e Einschätzung auf Basis „nicht schwerwiegender Nebenwirkungen“</p> <p>Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, RR = relatives Risiko, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation	ja
	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten mit medizinischer Umstellungsindikation	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Unter Berücksichtigung der Einschätzung des G-BA, dass eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen als Mindestdauer zur Bewertung eines Zusatznutzens angesichts des chronischen Verlaufs der HIV-Infektion anzusehen ist, sind längere Studiendauern als 48 Wochen in diesem Kontext als mit einem möglichen Informationsgewinn behaftet einzustufen. Daher werden im Folgenden (sowie im Modul 4 A dieses Nutzendossiers) die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mittels relevanten RCT (FLAIR und ATLAS-2M) über 96 Wochen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsdauer dargestellt. Diese Resultate werden nachfolgend zur Diskussion und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da relevante Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur über eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen vorliegt, wird diese Evidenz anschließend - zusätzlich zu den Ergebnissen zu Morbidität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit über 96 Wochen Behandlungsdauer - diskutiert.

Im Anhang 4-I zu Modul 4 A dieses Nutzendossiers werden alle für die Diskussion eines Zusatznutzens relevanten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten über 48 Wochen Behandlungsdauer zusätzlich und vollständig dargestellt. Darin wird neben den Studien ATLAS-2M und FLAIR auch die Studie ATLAS betrachtet, die vergleichende Daten nur über 48 Wochen beinhaltet.

Es folgt eine zusammenfassende Einschätzung der bewertungsrelevanten Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Verträglichkeit. Hinsichtlich statistisch signifikanter Ergebnisse wird pro Endpunkt diskutiert, welches Ausmaß eines Zusatznutzens mit welcher Aussagesicherheit vorliegt.

Der Zusatznutzen wird nachfolgend ausschließlich für die zweimonatliche Applikation von CAB und RPV (Q2M) beschrieben. Da nur diese Q2M-Applikationsform in Verkehr gebracht wird, ist nur diese damit für die vorliegende Nutzenbewertung Bestandteil der Fragestellung.

Zunächst wird nachfolgend der Zusatznutzen für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** eingeschätzt und begründet.

Morbidität:

Ergebnisse zur Morbidität werden anhand des Endpunktes „Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in der Studie FLAIR das primäre Studienziel darin, die Nicht-Unterlegenheit des neuartigen Therapieregimes CAB + RPV Q1M im Vergleich zur Fortführung der bestehenden ART (CAR) zu zeigen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde bei sehr gut vergleichbaren niedrigen Raten der nicht mehr gegebenen virologischen Suppression gezeigt. Damit wurde zunächst für die Q1M-Dosierung bewiesen, dass das primäre Therapieziel der HIV-Therapie bei Umstellung auf das Therapieregime CAB + RPV Q1M erreicht wird: die Gewährleistung (hier Aufrechterhaltung) der virologischen Suppression.

In der Studie ATLAS-2M konnte nach 96 Wochen Behandlung gezeigt werden, dass das Therapieregime CAB + RPV Q2M der monatlichen Gabe dieser Arzneimittel (CAB + RPV Q1M) nicht unterlegen war, wobei sehr gut vergleichbare, sehr niedrige Raten der nicht mehr gegebenen virologischen Suppression in beiden Armen erreicht wurden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im indirekten Vergleich von CAB+ RPV Q2M versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie CAR ergab sich daraus eine sehr gute Übereinstimmung der Raten an nicht mehr gegebener virologischer Suppression. Damit ist auch für das zu bewertende Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gezeigt, dass das primäre HIV-Therapieziel bei Umstellung auf dieses neuartige, langwirksame Therapieregime über 96 Wochen ebenso sicher erreicht wird, wie bei der bisherigen ART, also der zVT.

Da kein Unterschied zwischen den zu vergleichenden Therapien besteht, der angesichts der sehr guten virologischen Kontrolle auch nicht zu erwarten war, liegt diesbezüglich kein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Auch hinsichtlich des damit in engem Zusammenhang stehenden komplementären Endpunkts „Viruslast < 50 Kopien/ml“ und ebenfalls bezüglich der Veränderung der CD4+-Zellzahl trat kein auffälliger Unterschied auf. Dies wird auch durch die insgesamt äußerst geringe Zahl an im Studienverlauf neu aufgetretenen Ereignissen der CDC Klasse 3 bestätigt, die zwischen dem Therapieregime CAB + RPV Q2M und der zVT auch vollkommen vergleichbar war. Damit kann zusammenfassend eingeschätzt werden, dass bezüglich der **Morbidität ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte SF-12, HIVTSQ und HAT-QoL in den Studien ATLAS und FLAIR über maximal 48 Wochen (ATLAS) bzw. 96 Wochen (FLAIR) erhoben. In der Studie ATLAS-2M wurde nur der HIVTSQ und HAT-QoL für eine maximale Studiendauer von 48 Wochen erhoben. Daher kann für eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen ein indirekter Vergleich für die beiden Scores HIVTSQ und HAT-QoL dargestellt werden. Dies wird anschließend zusammenfassend diskutiert; die Details der Ergebnisse sind im Anhang 4-I zu Modul 4 enthalten.

Über 96 Wochen Behandlungsdauer liegen nur Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie FLAIR vor (nicht für ATLAS-2M), so dass für die Einschätzung des Zusatznutzens über diese Behandlungsdauer keine Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist (die Ergebnisse innerhalb der Studie FLAIR sind jedoch im vorliegenden Modul 4 A dargestellt).

Der **SF-12** wird in den beiden Dimensionen „körperlicher Komponentenscore“ (PCS) und „mentaler Komponentenscore“ (MCS) ausgewertet. In der Meta-Analyse der beiden Studien ATLAS und FLAIR ergaben sich nach Woche 48 keine statistisch signifikanten Verbesserungen im MCS. Im PCS waren die Ergebnisse in der Meta-Analyse mit hoher Heterogenität behaftet, so dass diesbezüglich keine belastbare Interpretation möglich ist. Außerdem wurde der SF-12 in der Studie ATLAS-2M nicht erhoben, so dass bezüglich des SF-12 keine Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens zur Verfügung stehen.

Bezüglich des **HAT-QoL** (*HIV/AIDS Targeted Quality of Life*) erfolgt die Auswertung der Veränderungen über 48 Wochen Behandlungsdauer bezüglich der Dimensionen *Life Satisfaction Total Score*, *HIV Medication Total Score* und *Disclosure Worries Total Score*.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergaben sich für den HAT-QoL keine Belege für einen Zusatznutzen, da die Meta-Analysen der beiden Dimensionen *HIV Medication Total Score* und *Disclosure Worries Total Score* für die Studien ATLAS und FLAIR mit hoher Heterogenität behaftet waren, so dass weder diese belastbar zu bewerten sind noch ein valider indirekter Vergleich möglich ist. Die Veränderungen bezüglich des *Life Satisfaction Total Score* waren sowohl innerhalb der Studien als auch im indirekten Vergleich statistisch nicht signifikant.

Es wurde weiterhin der **HIVTSQ-Score** (*HIV Treatment Satisfaction Score*) erhoben und dessen Veränderungen über 48 Wochen ausgewertet. Hier zeigte sich für die Studie ATLAS ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Therapiezufriedenheit, nicht aber in der Studie FLAIR, weshalb die Meta-Analyse mit hoher Heterogenität behaftet ist und daher nicht belastbar interpretierbar ist. Dadurch ist auch für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich valide durchführbar.

Zusammenfassend lässt sich einschätzen, dass auf Basis des indirekten Vergleichs bezüglich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen für das Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt** ist.

Mortalität:

Es traten in beiden bewertungsrelevanten Studien keinerlei Todesfälle im Verlauf von 96 Wochen auf. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war daher nicht erforderlich. Ein **Zusatznutzen für das Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M)** im Vergleich zur zVT ist **hinsichtlich der Mortalität nicht belegt**.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Bezüglich der Verträglichkeit kann zunächst festgestellt werden, dass über 96 Wochen Behandlungsdauer zwischen dem zu bewertenden neuen Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) und der zVT generell eine sehr gute Vergleichbarkeit bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen jedweden Schweregrads, von schweren, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, besteht. Diesbezüglich ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Dies gilt ebenfalls für die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vordefinierten Ereigniskategorien. Diese traten insgesamt sehr selten auf und es ergaben sich bis auf eine Ausnahme (siehe dazu weiter unten) auch keine auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich. Die meisten dieser Kategorien waren wegen der Seltenheit der Ereignisse im indirekten Vergleich nicht auswertbar.

Bezüglich der geforderten post-hoc Auswertung auf der Ebene von *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) des Kodiorthesaurus MedDRA wurden punktuelle statistisch signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zugunsten und zuungunsten des neuen Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Q2M) gesehen. Diese Unterschiede waren jedoch entweder per se nicht in der Größe, um einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen zu belegen oder sie waren auf PT-Ebene Ereignisse, die zu 100 % maximal vom Schweregrad 2 waren. Von daher kann nach Auffassung von ViiV Healthcare aus diesen punktuellen Ergebnissen kein Beleg für einen Zusatznutzen (oder das Vorhandensein eines geringeren Nutzens) abgeleitet werden.

Bezüglich der Ereigniskategorien unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit den zweimonatlichen Injektionen des neuartigen Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M), die unter der SOC „*General disorders and administration site conditions*“ kodiert werden, ergab sich ein deutlicher Unterschied. Dieser ist strukturell bedingt, da bezüglich der oralen ART solche Ereignisse natürlich nicht auftreten können. Daneben werden jedoch auch andere unerwünschte Ereignisse unter der zVT dieser SOC zugeordnet, weshalb numerisch ein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Dieser indirekte Vergleich ergibt eine statistisch signifikant höhere Rate an unerwünschten Ereignissen der SOC „*General disorders and administration site conditions*“ unter CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M).

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und Reaktionen an der Injektionsstelle kann festgestellt werden, dass diese zwar insgesamt häufig auftraten, sie waren jedoch zu 99 % der Ereignisse maximal vom Schweregrad 2, in keinem einzigen Fall schwerwiegend und sie bildeten sich in ca. 89 % der Ereignisse innerhalb von 7 Tagen zurück. Die mediane Dauer der Reaktionen betrug drei Tage. Nur in ca. 1 % der Patienten führten diese Ereignisse über eine Studiendauer von 96 Wochen zum Studienabbruch.

Die unerwünschten Ereignisse der SOC „*General disorders and administration site conditions*“ setzen sich aus Ereignissen einzelner PT zusammen und hier zeigen die PT Pyrexie und Asthenie innerhalb der SOC ebenfalls einen statistisch signifikant höheren Anteil von Ereignissen unter CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT an. Diese Ereignisse treten insgesamt selten auf und sind zu über 95 % maximal vom Schweregrad 2. Nach Einschätzung des G-BA werden statistisch signifikante Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Grunderkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs bzw. geringeren Nutzens eingestuft.

Diese Bewertung, dass die genannten Ereignisse nicht im Sinne eines patientenrelevanten geringeren Nutzens zu interpretieren sind, spiegelt sich auch in den Angaben der Patienten wider. Diese komplettierten in den Studien ATLAS und FLAIR das „*Perception of Injection Questionnaire*“ (PIN), indem sie u.a. die Akzeptabilität der mit den Injektionen verbundenen Schmerzen und insgesamt der Reaktionen an der Injektionsstelle bewerteten. Dabei stuften 90 % der Patienten nach 48 Wochen Behandlungsdauer die Schmerzen bzw. 86 % der Patienten die Reaktionen auf die Injektion als „komplett akzeptabel“ oder „sehr akzeptabel“ ein (Studie ATLAS); in FLAIR waren dies nach 48 Wochen 84 % bzw. 86 % und es zeigten sich weiterhin sehr hohe Werte von 82 % und 85 % nach 96 Wochen. Zusätzlich bemerkenswert ist, dass diese sehr positiven Einschätzungen im Vergleich zur Einstufung nach der ersten Injektion statistisch signifikant auf die genannten Werte anstiegen. D.h. die anfängliche Einschätzung verbesserte sich bei Behandlungsdauer über ein Jahr und bis hin zu zwei Jahren (96 Wochen) noch deutlich,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

was ebenfalls dafür spricht, dass die Patienten die Reaktionen an der Injektionsstelle insbesondere bei längerfristiger Applikation tatsächlich als sehr wenig belastend empfanden.

Unterstützt wird dies weiter durch die mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Präferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART in den Studien ATLAS bzw. FLAIR. Diese Einschätzung wird zusätzlich durch die sich im Studienverlauf verbessernde Therapiezufriedenheit (HIVTSQ) und auch gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-12 und HAT-QoL) bestätigt und zeigt somit bezüglich der Ebene der QoL, dass diese Ereignisse von den Patienten gut toleriert wurden und der Vorteil der vereinfachten, seltenen Applikation von den Patienten sehr positiv bewertet wird.

Wegen des generell leichten Schweregrads dieser Ereignisse und des zeitlichen Verlaufs über die Behandlungsdauer von 96 Wochen sowie der Einschätzung der Patienten zu den Ereignissen der SOC „*General disorders and administration site conditions*“ wird für CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT **ein Zusatznutzen als nicht belegt** angesehen.

Somit ist zusammenfassend bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt**.

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation

Evidenz für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassung

Im vorgelegten indirekten Vergleich konnte bezüglich der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte eine Vergleichbarkeit von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) zur zVT gezeigt werden. Für die Ableitung eines darüber hinausgehenden Zusatznutzens müssen jedoch weitere Aspekte hinzugezogen werden, die sich aus den Vorteilen der neuartigen Darreichungsform und der geringeren Applikationshäufigkeit von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) in Verbindung mit dem aktuellen therapeutischen Bedarf im Bereich HIV ergeben. Trotz des hohen Therapiestandards im Bereich HIV, insbesondere bezogen auf die virologische Suppression, besteht dieser weiterhin. So hat sich die HIV-Infektion in den letzten Jahren von einer tödlichen hin zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt.

Jedoch wird das Erleben der HIV-Infektion und der Therapie für die Patienten zunehmend auch von mentalen sowie sozialen Faktoren mitgeprägt. Hierunter fällt unter anderem die Belastung durch die tägliche Tabletteneinnahme und der damit einhergehende Bedarf nach einer langwirksamen Therapiealternative (s. auch Abschnitt 1.6).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in den Studien ATLAS bzw. FLAIR nach 48 Wochen Behandlungsdauer mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Patientenpräferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART (in der Studie FLAIR wurde nach 96 Wochen keine erneute Präferenz erhoben, da die Erfahrung aus der Zeit der Einnahme oraler ART für die Patienten bereits zu lange zurücklag) bestätigt, dass die Patienten die Vorteile der neuen Applikationsform des Therapieregimes CAB + RPV sehr hoch einstufen. **Insofern beinhaltet das neuartige Therapieregime CAB + RPV patientenrelevante Vorteile für die gesamte Zielpopulation, die sich verstärkt bei längerer Behandlungsdauer im Versorgungsalltag manifestieren werden.**

Daraus ergibt sich insgesamt für das zu bewertende Arzneimittel Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) ein Zusatznutzen, welcher sich jedoch allein auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs nicht quantifizieren lässt.

Für die **Teilpopulation der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation** liegt daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Für die **Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit Umstellungsindikation** liegen **keine direkt oder indirekt vergleichenden Daten vor. Die dargelegten grundsätzlichen Vorteile des neuartigen Arzneimittels Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) finden jedoch auch für diese Patientenpopulation Anwendung. Daher liegt für Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) für diese Teilpopulation ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.**

Somit ist in der Gesamtschau für alle vorbehandelten erwachsenen Patienten **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cabotegravir im Rahmen des neuartigen Therapieregimes CAB + RPV Q2M im Vergleich zur zVT** gegeben.

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) 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)

Die Cabotegravir-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Entsprechend dieser Zulassung umfasst die Zielpopulation vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die stabil virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml). Außerdem dürfen Patienten innerhalb der Zielpopulation bisher kein Therapieversagen auf NNRTI oder INI gehabt haben und es darf keine aktuelle oder zurückliegende Evidenz für Resistenzen gegenüber NNRTI oder INI vorliegen.

Da die Indikation für das Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) Patienten mit und ohne Umstellungsindikation umfasst, sind Patienten ohne Umstellungsindikation nur eine Teilpopulation der Zielpopulation. Die zVT wurde vom G-BA definiert als patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe – unter Beachtung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Für die Teilpopulation ohne Umstellungsindikation besteht die zVT in der Fortführung der bisherigen Therapie.

Folglich sind innerhalb des Anwendungsgebietes A insgesamt zwei getrennte Teilpopulationen von Patienten zu betrachten:

Vorbehandelte erwachsene Patienten lt. Indikation

- **ohne medizinische Umstellungsindikation**

- **mit medizinischer Umstellungsindikation**

Der G-BA hat im Beratungsergebnis betont, dass es fraglich sei, ob in der klinischen Praxis für Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Zudem sei die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Teilpopulation ohne medizinische Umstellungsindikation auf die gesamte Zielpopulation fraglich und eine klare Abgrenzung der beiden Teilpopulationen nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar.

Es ist jedoch hervorzuheben, dass sowohl in den deutsch-österreichischen Leitlinien als auch den EACS-Leitlinien anerkannt ist, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen bzw. Komplikationen eine Therapieumstellung begründen, sondern auch zukünftige, antizipierte Ereignisse. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, diese zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können.

So werden in der deutsch-österreichischen Leitlinie mit Therapieversagen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapie und potentiellen Arzneimittelinteraktionen mehrere Gründe für eine Änderung der Therapie genannt, die ebenfalls nicht in ihrer Gesamtheit bereits vorliegen müssen, sondern den zukünftigen Therapieverlauf antizipierend berücksichtigen.

Auch in den EACS-Leitlinien werden zusätzlich fünf Umstellungsindikationen genannt, die sich auf bestehende Risiken für die Patienten bzw. mögliche zukünftige Ereignisse beziehen: Vermeidung von Langzeittoxizitäten, Vermeidung von schwerwiegenden Arzneimittelwechselwirkungen, geplante Schwangerschaft, zunehmendes Alter und Komorbidität (mit dem spezifischen Zweck, negative Einflüsse der bestehenden ART auf beispielsweise kardiovaskuläre oder Stoffwechselrisiken zu vermeiden) sowie Vereinfachung der Therapie. Unter Vereinfachung der Therapie fallen gemäß der EACS Leitlinie die Reduzierung der Pillenzahl, das Vermeiden diätetischer Restriktionen und die Verbesserung der Adhärenz. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können.

Der G-BA hat seinerseits eingeschätzt, dass im Versorgungsalltag eine klare Abgrenzung dieser Teilpopulationen - ohne bzw. mit Umstellungsindikation - nicht bestehe.

Es handelt sich bei der Wahl des Designs der Zulassungsstudien zu dem hier zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) um einen Ansatz, welcher im Sinne der Patientensicherheit zunächst belegt, wie gut Therapieumstellungen bei Patienten innerhalb des Labels gelingen, die keine der vom G-BA genannten medizinischen Umstellungsgründe aufweisen. Die Minimierung des Risikos eines eventuellen Verlusts der virologischen Suppression bei Einsatz eines neuen Arzneimittels für diese Teilpopulation

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation) ist für den neuen Wirkstoff Cabotegravir, in der völlig neuartigen, langwirksamen parenteralen Formulierung, ein ganz besonders relevanter Aspekt. Durch das Therapieschema der Injektionen von CAB + RPV alle zwei Monate, kommt es in den Zulassungsstudien darauf an nachzuweisen, dass die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression bei gleichzeitig sehr guter Sicherheit und Verträglichkeit auch bei seltenerer Applikation, als bei täglicher Gabe einer oralen ART, gegeben ist.

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)

Angesichts des bisher erreichten generell hohen Wirksamkeitsniveaus und der Vielzahl an Therapieoptionen der ART, hat sich die HIV-Infektion von einer potentiell tödlichen Krankheit hin zu einer chronischen Erkrankung entwickelt. Damit sind jedoch auch Komplikationen im Zusammenhang mit der täglichen oralen Einnahme der ART und in Verbindung mit psychosozialer Faktoren stärker ins Interesse getreten. Diese zeigen einen Bedarf für neuartige Therapie Optionen auf, sowohl hinsichtlich der Einnahmefrequenz als auch der Applikationsform der ART. Dies ist daher für den langfristigen Therapieerfolg besonders bedeutsam, da solche Aspekte der Aufrechterhaltung der erforderlich hohen Adhärenz entgegenwirken können.

So fürchten HIV-Patienten eine substantielle Beeinträchtigung in ihrem privaten als auch beruflichen Umfeld, wenn der HIV-Status ungewollt veröffentlicht wird (beispielsweise durch Einnahme der Tabletten) und weichen dadurch gegebenenfalls von der bestimmungsgemäßen Einnahme der Medikamente ab. Weiterhin löst die tägliche Einnahme eine konstante Erinnerung an die Erkrankung aus und kann in weiterer Instanz zu Stresssymptomen sowie Angstzuständen, Depression und Isolation führen.

Zudem kann das Vorliegen von medizinischen Konstellationen, wie z.B. Dysphagien, Malabsorption und Gastrointestinale Komplikationen, die notwendige tägliche Einnahme der oralen ART behindern.

Das neue Therapieregime CAB + RPV adressiert als erstes komplettes langwirksames Therapieregime diesen therapeutischen Bedarf, indem es die tägliche Tabletteneinnahme überflüssig macht und so über

- die Therapievereinfachung und Verbesserung der Therapieakzeptanz,
- die Erhöhung der Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie
- die Aufrechterhaltung einer hohen Adhärenz

zu der Sicherstellung eines langfristigen Therapieerfolges beiträgt.

Im Folgenden wird dies genauer analysiert und dargestellt. Außerdem wird aufgezeigt, wie das neuartige Therapieregime CAB + RPV diesem Bedarf besser als bisherige Therapieoptionen entspricht.

Im Ergebnis eines Surveys, der 2019 bei insgesamt 2.389 HIV-Patienten aus 25 Ländern weltweit durchgeführt wurde („*Positive Perspectives Study 2*“), ergab sich, dass 51 % der Patienten besorgt sind, dass ihre tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung ihres HIV-Status führen könnte. Gleichzeitig gaben 46 % der Patienten an, besorgt darüber zu sein zu vergessen, ihre orale ART wie verschrieben einzunehmen. Die Erinnerung daran führt bei 35 % der Patienten zu Stress und Ängsten und 30 % gaben an, dass der tägliche Einnahmemodus ihre täglichen Aktivitäten einschränkt. Die - durch die Medikamenteneinnahme bedingten - täglichen Erinnerungen an ihre Erkrankung gaben 60 % der Patienten als unerwünscht an und bei 37 % werden schlechte Erinnerungen aus ihrer Vergangenheit wachgerufen.

Daraus resultiert auch, dass insgesamt nur 17,5 % der Patienten sowohl mit ihrer HIV-Medikation und der Behandlung vollkommen zufrieden waren, bezogen auf die HIV-Medikation allein waren 26,7 % vollkommen zufrieden.

Da die Adhärenz auch mit der Behandlungszufriedenheit assoziiert ist, ist es schwierig – und dies spiegelt die Behandlungsrealität auch wider – eine „optimale Adhärenz“ bei täglicher oraler ART über längere Zeit aufrecht zu erhalten. „Optimale Adhärenz“ kann dabei beispielsweise als Einnahme von mindestens 85 % der Tabletten der ART definiert werden. Es existieren auch von diesem Schwellenwert abweichende Definitionen, die jedoch bei anderen, stringenteren Definitionen der „optimalen Adhärenz“ die Aussage zum Verbesserungspotential der Adhärenz unter oraler ART nur noch deutlicher unterstreichen.

In der bereits erwähnten „*Positive Perspectives Study 2*“ zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Behandlungszufriedenheit und Adhärenz. So wiesen Patienten, die mit Ihrer HIV-Medikation und der Behandlung vollkommen zufrieden waren, eine signifikant höhere Prävalenz an optimaler Adhärenz auf als solche Patienten, die mit Ihrer HIV-Medikation oder der Behandlung nicht voll zufrieden waren (89,2 % gegenüber 69,5 %; $p < 0,001$).

Daher können Therapieoptionen, die die HIV-Patienten und ihre behandelnden Ärzte wertschätzen, zu einer diesbezüglichen Verbesserung führen.

Als eine mögliche Eigenschaft der ART, die von Patienten wertgeschätzt wird, wurde in der „*Positive Perspectives Study 2*“ der Aspekt „seltener Dosierungen“ angegeben. Speziell in Deutschland gaben von 120 befragten HIV-Patienten 45,8 % eine Präferenz für „seltener/weniger Medikamente“ und 65 % für „langwirksame Therapieregimes“ an.

Zusätzlich können auch medizinische Konstellationen die regelmäßige Einnahme der oralen ART erschweren. In der *EU Unmet Needs Study*, bestehend aus zwei unabhängigen Online-Surveys bei behandelnden Ärzten ($n = 120$) und HIV-Patienten ($n = 698$), die zwischen Juni

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und August 2019 in Frankreich, Italien, UK und Deutschland durchgeführt wurden, gaben 55,4 % der Patienten mit Schluckbeschwerden an, die orale Einnahme der Medikamente habe einen starken Einfluss auf deren Adhärenz. Von zentraler Bedeutung hierfür seien für die Patienten neben potentiellen - den Schluckmechanismus beeinträchtigenden - Begleiterkrankungen (wie beispielsweise eine Zytomegalie- oder Herpes-Virusinfektion) vor allem einerseits die physische Größe der Tabletten (rund 62 % der Befragten) oder andererseits Aversion bzw. Phobie gegenüber Tabletten (rund 29 % der Befragten). Weiterhin verdeutlicht die Studie die Herausforderung für die Patienten hinsichtlich der Einbindung der HIV-Therapie - im Sinne der oralen und täglichen Einnahme der Medikation - in deren Alltag: so gaben rund 85 % der befragten Patienten als Hauptgründe für ein Versäumnis der Einnahme der Tabletten Freizeit- beziehungsweise Außer-Haus-Aktivitäten wie beispielsweise Urlaub und Reisen an.

Unter dem Aspekt täglicher oraler Applikationen der ART können sich auch Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen (wie beispielsweise Dysphagie, gastrointestinale oder ZNS-Erkrankungen) und Arzneimittelwechselwirkungen im Verdauungstrakt negativ auf die Adhärenz des Patienten bzw. auf die Aufrechterhaltung der Wirkspiegel der oralen ART auswirken.

In der bereits erwähnten „*EU Unmet Needs Study*“ nannten die behandelnden Ärzte fünf medizinische Konstellationen, die die orale ART-Einnahme negativ beeinflussen: Malabsorption, Gastrointestinale Komplikationen, ZNS-Erkrankungen (z.B. Depressionen), Dysphagie und Arzneimittel- bzw. Nahrungsmittelinteraktionen. Sie schätzen ein, dass diese Faktoren bei zwischen 10 % und 15 % ihrer HIV-Patienten vorliegen. Der Anteil der Patienten, die diese fünf Faktoren als die tägliche Einnahme der ART erschwerend einschätzten, lag teilweise noch deutlich höher: die Patienten geben dafür Werte von zwischen 8 % (Malabsorption) und 35 % (ZNS-Erkrankungen) an. Die Ärzte stuften außerdem „Tablettenmüdigkeit“ und „Bedenken, dass der Patient aus anderen als medizinischen Gründen nicht adhärent bleibt“ als häufigste Gründe ein, weshalb HIV-Patienten ihre tägliche orale ART abbrechen oder unterbrechen.

Das neuartige Therapieregime CAB + RPV, welches in der dauerhaften Behandlung lediglich zweimonatliche Injektionen und sonst keine zusätzliche orale ART erforderlich macht, adressiert den oben dargestellten aktuellen therapeutischen Bedarf in der HIV-Therapie nach selteneren Einnahmen und/oder anderen Applikationswegen als der Tabletteneinnahme. So hat die langwirksame intramuskuläre Applikation den Vorteil, dass die Substanzen direkt über den Muskel systemisch absorbiert werden und damit der gastrointestinale Metabolismus umgangen wird. Dadurch werden Arzneimittelinteraktionen im Gastrointestinaltrakt vermieden und gleichzeitig tritt eine Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme ein. Dies sind relevante Vorteile für HIV-Patienten.

Dies wird durch die „*EU Unmet Needs Study*“ belegt. Hier gaben 100 % der Patienten mit solchen Komplikationen an, dass eine entsprechende langwirksame Alternativtherapie zur täglichen oralen Tabletteneinnahme hier helfen könnte. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Patienten, die an Malabsorption leiden. Auch hier erwarten 100 % der Patienten, dass ein entsprechendes alternatives nicht-orales Therapieregime unterstützen kann. Auch die folgenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aspekte werden durch das Therapieregime CAB + RPV und der damit einhergehenden Vermeidung der notwendigen täglichen Tabletteneinnahme nach Aussage der davon betroffenen Patienten adressiert:

- Angst, dass die tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung des HIV-Status führt (87,6 %)
- Suboptimale Adhärenz (80 %)
- Psychisches Wohlbefinden in Zusammenhang mit der täglichen Tabletteneinnahme (79 %).

Die beiden Zulassungsstudien ATLAS (Studiennummer 201585) und FLAIR (Studiennummer 201584) zeigen zudem, dass sich die positiven Effekte dieses neuartigen, langwirksamen Therapieregimes aus CAB und RPV auf die Therapiezufriedenheit, Patientenpräferenz und gesundheitsbezogene Lebensqualität auch im Studienkontext verifizieren lassen.

So ergab sich in der gepoolten Analyse beider Studien nach 48 Wochen Behandlungsdauer eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline von 3,4 Punkten ($p < 0,001$) sowie ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung in der Studie FLAIR von 2,3 Punkten ($p < 0,001$) nach 96 Wochen bezüglich des Gesamtscores der Therapiezufriedenheit des *HIV Treatment Satisfaction Questionnaires*. Eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline von 6,8 Punkten ($p < 0,001$) zeigte sich zudem bei der Frage nach der generellen Akzeptanz der HIV Behandlung anhand des *ACCEPT* Fragebogens (gepoolte Analyse nach 48 Wochen).

Die mit den Injektionen verbundenen Reaktionen an der Einstichstelle wirkten sich zudem nicht negativ auf die Therapiezufriedenheit aus. So wurde den Patienten, die auf die Behandlung der monatlichen Injektionen mit CAB + RPV randomisiert wurden, die Frage gestellt, welche Therapie sie bevorzugen (diese Behandlung oder die bekannte orale ART aus der Periode vor der Studienteilnahme). In der gepoolten Auswertung beider Studien (somit bei 591 Patienten) über 48 Wochen Therapiedauer ergab sich für 88% der Patienten eine statistisch signifikante Präferenz des langwirksamen Therapieregimes, nur 2 % bevorzugten die orale ART und für 10 % der Patienten lag keine Antwort vor. In der Studie FLAIR wurde nach 96 Wochen Behandlungsdauer die Präferenzfrage nicht noch einmal gestellt.

Auch die Erhebung der Akzeptabilität der mit den Injektionen verbundenen Schmerzen und der Reaktionen an der Einstichstelle durch das „*Perception of Injection Questionnaire*“ ergab eine generell hohe Akzeptanz. Dabei stuften 90 % der Patienten die Schmerzen bzw. 86 % der Patienten die Reaktionen auf die Injektion nach 48 Wochen Behandlungsdauer in ATLAS als „komplett akzeptabel“ oder „sehr akzeptabel“ ein; in FLAIR waren dies 84 % bzw. 86 % nach 48 Wochen und es zeigten sich weiterhin sehr hohe Werte von 82 % bzw. 85 % nach 96 Wochen. Zusätzlich bemerkenswert ist, dass diese sehr positiven Einschätzungen im Vergleich zur Einstufung nach der ersten Injektion statistisch signifikant auf die genannten Werte anstiegen. D.h. die anfängliche Einschätzung verbesserte sich bei Behandlungsdauer über ein Jahr noch deutlich, was ebenfalls dafür spricht, dass die Patienten die Reaktionen an der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einstichstelle insbesondere bei längerfristiger Applikation tatsächlich als sehr wenig belastend empfinden. Zudem führten diese Reaktionen nur bei ca. 1 % der Patienten über die Behandlungsdauer von bis zu 96 Wochen zum Studienabbruch.

Zusätzlich bestätigen die Ergebnisse zum SF-12, dass die Injektionsreaktionen und die möglichen schmerzhaften/unangenehmen Empfindungen durch die Injektionen die Lebensqualität nicht maßgeblich negativ beeinflussen: bezüglich des SF-12 ergaben sich für beide Dimensionen (körperlicher und mentaler Komponentenscore) bei jeweils hohen Ratings zu Baseline (ca. 56 bzw. 53 Punkte) keine Verschlechterungen über 48 Wochen Behandlungsdauer (gepoolte Analysen) bzw. 96 Wochen (Studie FLAIR).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich unter der modernen, hocheffektiven ART die HIV-Infektion in den letzten Jahren von einer tödlichen Krankheit zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt hat. Im Zusammenhang damit verschieben sich auch die Aspekte der individuellen Auswahl und Anpassung der ART. Hierbei geht es verstärkt nicht mehr allein um die Primärziele, die stabile virologische und die (dadurch vermittelte) immunologische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und Sicherheit der eingesetzten Substanzen. Es geht vielmehr auch um die Ziele Therapievereinfachung und Verbesserung der Therapieakzeptanz, welche zu einer Förderung der Patientenzufriedenheit, gesundheitsbezogener Lebensqualität und der notwendig hohen Adhärenz im Bereich der HIV-Therapie beitragen. Dies steht auch im Einklang mit der aktuell gültigen deutsch-österreichischen Leitlinie.

Wie in diesem Abschnitt ersichtlich wurde, entspricht das langwirksame und parenteral formulierte Therapieregime CAB + RPV den von Patienten und Ärzten artikulierten Präferenzen und Erwartungen und dies wurde in den Zulassungsstudien bereits bestätigt. In Verbindung mit den essentiellen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsmerkmalen im Vergleich zur zVT kann das langwirksame Therapieregime CAB + RPV diesen medizinischen Bedarf besser decken, als es mit der bisherigen oraler ART möglich ist.

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 3.2.4)

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation	39.276 (37.421–41.079)
	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten mit medizinischer Umstellungsindikation	20.589 (19.616–21.533)
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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	39.276 (37.421–41.079)
		Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten mit medizinischer Umstellungsindikation	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	20.589 (19.616–21.533)
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 pro Patient 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 pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)	12.404,40

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten - Fortführung der bestehenden Therapie	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation	5.244,25 bis 20.052,54
		individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) – Patienten mit medizinischer Umstellungsindikation	5.244,25 bis 20.052,54
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)

Das von der Zulassung umfasste Therapieregime CAB + RPV mit monatlicher Injektion wird nicht in Verkehr gebracht und wird daher hier nicht dargestellt.

Vocabria-Injektion

Anwendungsgebiete

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung

Vocabria sollte von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügen. Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit der Rilpivirin-Injektion für die Behandlung von HIV-1 angewendet. Aus diesem Grund sollte die Fachinformation für Rilpivirin für die empfohlene Dosierung hinzugezogen werden.

Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion sollten medizinische Fachkräfte die Patienten, die dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern.

Nach Absetzen der Vocabria- und Rilpivirin-Injektionstherapie ist es erforderlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene

Orale Einleitungsphase („oral lead-in“)

Vor dem Beginn der Vocabria-Injektionstherapie sollte Cabotegravir zusammen mit Rilpivirin etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden. Bei der Anwendung in Kombination mit Rilpivirin müssen Cabotegravir-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Fachinformation für Cabotegravir-Tabletten).

Dosierung alle 2 Monate

Initiierungsphase – Monatliche Injektionen (600 mg)

Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion bei Erwachsenen eine intramuskuläre Injektion von 600 mg (Monat 2).

Einen Monat später (Monat 3) wird eine weitere intramuskuläre Vocabria-600 mg-Injektion angewendet. Patienten können die zweite Initiierungsinjektion von 600 mg bis zu 7 Tage vor oder nach dem geplanten Zieldatum für die zweite Initiierungsinjektion erhalten.

Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.

Erhaltungsphase – Folgeinjektionen im Abstand von 2 Monaten (600 mg)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase (Monat 5) für Erwachsene 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen während der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die zweimonatliche 600 mg Injektion erhalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung während der oralen Einleitungsphase („oral lead-in“) und zweimonatliches intramuskuläres Dosierungsschema bei Erwachsenen

	ORALE EINLEITUNGSPHASE („ORAL LEAD-IN“)	INITIIERUNGSPHASE (im Abstand von 1 Monat)	ERHALTUNGSPHASE (im Abstand von 2 Monaten)
Arzneimittel	Während des 1. Monats (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3	Ab Monat 5
Vocabria	30 mg einmal täglich	600 mg	600 mg
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg	900 mg

Versäumte Injektionen

Patienten, die einen geplanten Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Fortführung der Therapie weiterhin angemessen ist. Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion siehe Tabelle 2.

Geplante Überbrückung („oral bridging“) eines Injektionstermins (zweimonatliche Dosierung)

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Vocabria-Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionsbesuch zu überbrücken. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte etwa 2 Monate (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen, so wie in Tabelle 4 empfohlen.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungs-Therapie („oral bridging“) für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumte Injektionen	Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
Injektion 2 (Monat 3)	≤ 2 Monate	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	> 2 Monate	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase, gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat später. Fahren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
Ab Injektion 3 (ab Monat 5)	≤ 3 Monate	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	> 3 Monate	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase, gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat später. Fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis schwerwiegender Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung oder an Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Wenn bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, Cabotegravir angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2]) untersucht. Wenn Cabotegravir bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung. Es sollte darauf geachtet werden, dass eine versehentliche Injektion in ein Blutgefäß vermieden wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Vocabria-Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Eine Anleitung für die Anwendung ist unter „Hinweise zur Handhabung“ in der Packungsbeilage zu finden.

Die Vocabria-Injektion muss immer zusammen mit einer Rilpivirin-Injektion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist nicht wichtig. Für die empfohlene Dosierung sollte die Fachinformation für Rilpivirin-Injektion hinzugezogen werden.

Bei der Anwendung der Vocabria-Injektion sollte das medizinische Fachpersonal den Body-Mass-Index (BMI) des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen.

Die Durchstechflasche festhalten und diese 10 Sekunden kräftig schütteln. Die Durchstechflasche umdrehen und die Resuspension überprüfen. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, ist die Durchstechflasche erneut zu schütteln. Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

Die Injektionen müssen in die ventrogluteale (empfohlen) oder dorsogluteale Region gegeben werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch**

Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.

Wenn der Verdacht auf virologisches Versagen besteht, muss so schnell wie möglich ein alternatives Regime angewendet werden.

Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion

Es können Restkonzentrationen von Cabotegravir für längere Zeiträume (bis zu 12 Monate oder länger) in der systemischen Zirkulation von Patienten verbleiben. Aus diesem Grund sollten Ärzte die Depotwirkung der Vocabria-Injektion berücksichtigen, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7 und 4.9).

Baseline-Faktoren, die mit einem virologischen Versagen in Verbindung gebracht werden

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder BMI \geq 30 kg/m². Bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzeanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI ≥ 30 kg/m² oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit anderen Integrase-Inhibitoren Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Obwohl bisher keine solchen Reaktionen im Zusammenhang mit Vocabria beobachtet wurden, sollten Ärzte wachsam bleiben und die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln umgehend abbrechen, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Eine orale Einleitungsphase („oral lead-in“) wird empfohlen, um Patienten, bei denen ein Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion besteht, zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.2 und Absatz „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.8) Vocabria erhielten, berichtet. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden (siehe Abschnitt „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“).

HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten. Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Vocabria-Injektionen und Arzneimitteln, die die Exposition von Vocabria verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung der Vocabria-Injektion mit Rifabutin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Vocabria-Tabletten

Anwendungsgebiete

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4. und 5.1) angewendet für:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.
- die orale Therapie für Erwachsene, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“).

Dosierung und Art der Anwendung

Vocabria sollte von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügen.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die Kurzzeitbehandlung von HIV angewendet. Aus diesem Grund sollte die Fachinformation für Rilpivirin-Tabletten für die empfohlene Dosierung hinzugezogen werden.

Dosierung*Erwachsene*Orale Einleitungsphase („oral lead in“)

Vor dem Beginn der Cabotegravir-Injektionstherapie sollten Vocabria-Tabletten zusammen mit Rilpivirin-Tabletten etwa einen Monat eingenommen werden (mindestens 28 Tage), um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine 30 mg-Vocabria-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden.

Tabelle 3: Empfohlenes Dosierungsschema für erwachsene Patienten

	ORALE EINLEITUNGSPHASE („ORAL LEAD-IN“)
Arzneimittel	Während des 1. Monats
Vocabria	30 mg einmal täglich
Rilpivirin	25 mg einmal täglich

Versäumte Dosen

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis der Vocabria-Tabletten vergisst, sollte der Patient die versäumte Dosis so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss. Wenn die nächste Dosis in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen und mit dem üblichen Dosierungsplan fortfahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Vocabria-Tabletten erbricht, sollte eine weitere Vocabria-Tablette eingenommen werden. Wenn der Patient mehr als 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tabletten erbricht, muss der Patient bis zur nächsten geplanten Dosis keine weitere Vocabria-Dosis einnehmen.

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis schwerwiegender Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung oder an Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Wenn bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, Cabotegravir angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2]) untersucht. Wenn Cabotegravir bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vocabria-Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Rilpivirin-Tabletten sollten Vocabria-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungBaseline-Faktoren, die mit einem virologischen Versagen in Verbindung gebracht werden

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzeanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI ≥ 30 kg/m² oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit anderen Integrase-Inhibitoren Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Obwohl bisher keine solchen Reaktionen im Zusammenhang mit Vocabria beobachtet wurden, sollten Ärzte wachsam bleiben und die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln umgehend abbrechen, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Eine orale Einleitungsphase („oral lead-in“) wird empfohlen, um Patienten, bei denen ein Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion besteht, zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.2).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung (siehe Abschnitt 4.8) Vocabria erhielten, berichtet. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden.

HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten. Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Vocabria-Tabletten und Arzneimitteln, die die Exposition von Vocabria verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tabletten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierImmun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.