

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rilpivirin Injektion (Rekambys[®])

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	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

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	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	36

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>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

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

Rilpivirin Injektion (i.m.)

Wirkstoff:	Rilpivirin
Handelsname:	Rekambys®
ATC-Code:	J05AG05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	33226
Pharmazentralnummer (PZN)	16830732
ICD-10-GM-Code	B20, B21, B22, B23.8, B24, Z21
Alpha-ID	I29605

Das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin Injektion (RPV 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 RPV LA (Handelsname Rekamybs®) im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV mit zweimonatlicher Injektion (CAB + RPV Q2M) bewertet.

Rilpivirin wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Cabotegravir frei kombiniert. Cabotegravir LA (CAB LA, Handelsname Vocabria) wird wie RPV 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 RPV oral 25 mg (in Kombination mit CAB oral 30 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 intramuskulären Initiierungs-Injektionen (*Loading Dose*) von RPV LA (900 mg) und CAB LA (600 mg)

sowie aus der

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

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von RPV LA und CAB LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage kann die orale Therapie mit RPV und CAB (tägliche Einnahme von 25 mg RPV oral zuzüglich 30 mg CAB 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 Rekambys 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)

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
REKAMBYS wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	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 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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 RPV LA (Q2M) im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV im Vergleich zur festgelegten zVT. Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen sind im folgenden Abschnitt 1.5 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
PT: Anxiety (innerhalb der SOC Psychiatric disorders) RR: 3,33 [1,12; 9,89], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt ^d		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

^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“

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

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 RPV und CAB (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 RPV LA (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*. 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*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 RPV LA (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 RPV LA (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 generell zwischen dem zu bewertenden neuen Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) und der zVT 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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 RPV LA (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 RPV LA (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 RPV LA (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 RPV LA (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 mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Patientenpräferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART 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 RPV LA (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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) finden jedoch auch für diese Patientenpopulation Anwendung. Daher liegt für RPV LA (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 RPV LA im Rahmen des neuartige 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 Rilpivirin-Injektion wird in Kombination mit einer Cabotegravir-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 RPV LA (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 RPV LA (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 das neue Arzneimittel RPV LA, 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.

Rekambys Injektion

Anwendungsgebiete

REKAMBYS wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt verschrieben werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist. Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Vor dem Beginn der Behandlung mit REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.

Nach Absetzen von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Für die empfohlene Dosierung der Cabotegravir-Injektion soll die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden.

Dosierung

Orale Einleitungsphase (Lead-in)

Vor dem Beginn mit REKAMBYS sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Tablette Rilpivirin 25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Zweimonatliche Injektionen

Initiierungsphase – 1 Monat Abstand (900 mg entsprechend 3 ml)

Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis der Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg (Monat 2).

Einen Monat später (Monat 3) sollte eine zweite intramuskuläre Injektion von 900 mg angewendet werden. Patienten können die zweite Injektion von 900 mg jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten Injektion erhalten.

Erhaltungsphase – Intervall von 2 Monaten (900 mg entsprechend 3 ml)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg, die ab Monat 5 alle 2 Monate angewendet wird. Patienten können die Injektionen jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten zweimonatlichen Injektion erhalten.

Tabelle 1: Empfohlene orale Einleitungsphase und zweimonatliches Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten

	Orale Einleitungsphase (Lead-in)	i.m. Initiierungsphase	i.m. Erhaltungsphase
Arzneimittel	Während Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3	Ab Monat 5
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg monatlich	900 mg alle 2 Monate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cabotegravir	30 mg einmal täglich	600 mg monatlich	600 mg alle 2 Monate
--------------	----------------------	------------------	----------------------

Versäumte Dosen

Patienten, die einen Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Wiederaufnahme der Therapie angebracht ist. Siehe Tabelle 2 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

Zweimonatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für eine der zweimonatlichen Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, einen geplanten Injektionstermin um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen. Die erste Dosis der oralen Therapie sollte ungefähr zwei Monate (± 7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 4 empfohlen.

Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als eine der zweimonatlichen Injektionen versäumt werden, sollte zwei Monate nach der letzten Injektion von REKAMBYS (± 7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumter Injektionstermin	Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
Injektion 2 (Monat 3)	≤ 2 Monate	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	> 2 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.
Injektion 3 oder später (ab Monat 5)	≤ 3 Monate	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	> 3 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.
--	----------------------	---

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von REKAMBYS bei Patienten im Alter von > 65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von REKAMBYS erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ wurden nicht in die Phase-III-Studien aufgenommen. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor, Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) liegen keine Daten vor. Deshalb wird REKAMBYS für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REKAMBYS bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Es muss mit Vorsicht vorgegangen werden, um eine unbeabsichtigte Injektion von REKAMBYS in ein Blutgefäß zu vermeiden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

REKAMBYS darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Hinweise zur Anwendung siehe „Hinweise zur Handhabung“ in der Gebrauchsinformation.

REKAMBYS muss immer zusammen mit einer Cabotegravir-Injektion angewendet werden. Die REKAMBYS- und Cabotegravir-Injektionen müssen dabei während desselben Termins an getrennten Injektionsstellen in der Glutealregion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist dabei unerheblich.

Bei der Anwendung von REKAMBYS 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 Packung enthält 1 Injektionsnadel (siehe Abschnitt 6.5.).

Die Durchstechflasche sollte fest gehalten und 10 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden. Die Durchstechflasche sollte umgedreht und die Resuspension geprüft werden. Die Suspension muss homogen aussehen. Wenn sie nicht homogen aussieht, muss die Durchstechflasche erneut geschüttelt werden. Es ist normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

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

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 REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.

Wenn ein virologisches Versagen vermutet wird, sollte so schnell wie möglich ein alternatives Behandlungsregime eingeleitet werden.

Langwirksame Eigenschaften der Rilpivirin-Injektion

Restkonzentrationen von Rilpivirin können über längere Zeiträume (bis zu 4 Jahre bei einigen Patienten) im systemischen Kreislauf der Patienten verbleiben und sollten bei Absetzen von REKAMBYS berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-Faktoren im Zusammenhang mit virologischem Versagen

Vor Beginn des Injektionsschemas sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hindeuten, dass eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Basis-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein können: archivierte Mutationen einer Rilpivirin-Resistenz, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m². Bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit einer unvollständigen oder unklaren Behandlungshistorie ohne Resistenzanalysen vor Therapiestart ist entweder bei einem BMI von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oder HIV-1-Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Reaktionen nach der Injektion

Eine teilweise intravenöse Anwendung kann zu Nebenwirkungen aufgrund vorübergehend erhöhter Plasmakonzentrationen führen. In klinischen Studien wurden innerhalb von Minuten nach der Injektion von Rilpivirin schwerwiegende Reaktionen nach der Injektion berichtet, darunter Dyspnoe, Agitiertheit, abdominale Krämpfe, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Taubheitsgefühl im Mund und Veränderungen des Blutdrucks. Diese Ereignisse waren sehr selten und begannen innerhalb weniger Minuten nach der Injektion wieder abzuklingen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von REKAMBYS sind die Hinweise zur Handhabung sorgfältig zu befolgen, um eine versehentliche intravenöse Anwendung zu vermeiden. Beobachten Sie die Patienten für einen kurzen Zeitraum (ca. 10 Minuten) nach der Injektion. Wenn bei einem Patienten eine Reaktion nach der Injektion auftritt, überwachen und behandeln Sie ihn wie klinisch indiziert.

Kardiovaskuläre Symptome

REKAMBYS sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie mit Vorsicht angewendet werden. Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war orales Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich war orales Rilpivirin nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die bei einer Behandlung mit oralem Rilpivirin erreicht werden.

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Virusinfektion

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion wurden von Studien mit REKAMBYS ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, REKAMBYS bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion einzuleiten. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz der Leberenzym-Erhöhung höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis B infiziert waren. Für eine Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Für Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis C infiziert waren. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit von oralem und injiziertem Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion wird empfohlen, die Leberfunktion zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

REKAMBYS soll nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden, mit Ausnahme von Cabotegravir-Injektionen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von REKAMBYS bei Schwangeren vor. Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt. Eine geringere Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin wurde beobachtet, wenn Rilpivirin 25 mg einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin war eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin, ähnlich wie die während der Schwangerschaft beobachtete, mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen verbunden, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ sollte eine Umstellung zu einer anderen antiretroviralen Therapie erwogen werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

HIV-Übertragung

Obwohl sich gezeigt hat, dass eine 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 den nationalen Leitlinien getroffen werden.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass REKAMBYS oder jede 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 Erfahrung in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen besitzen.