

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rilpivirin Injektion (Rekambys®)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	29
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	30
2.4 Referenzliste für Modul 2	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel Rilpivirin	6
Abbildung 2-2: Strukturformel Cabotegravir	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2DR	<i>two-drug regimen</i>
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAB	Cabotegravir
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ-1
INI	Integrase Inhibitor
INSTI	Integrase-Strangtransfer Inhibitor
LA	<i>Long-Acting</i> (langwirksam)
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RPV	Rilpivirin

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rilpivirin
Handelsname:	Rekambys®
ATC-Code:	J05AG05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16830732	EU/1/20/1482/002	900 mg	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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* bewertet (1).

Rilpivirin wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Cabotegravir frei kombiniert. Cabotegravir *long-acting* (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 (2).

Rilpivirin (RPV) ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) mit einer In-vitro-Aktivität gegen Wild-Typ-Viren und eine Vielzahl von NNRTI-resistenten Viren (3). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (4). RPV ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI, welcher die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ nicht hemmt, jedoch über eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-Reverse-Transkriptase agiert.

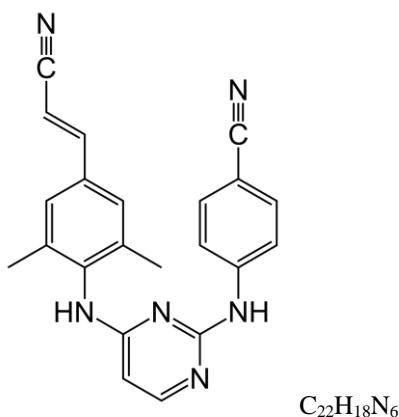


Abbildung 2-1: Strukturformel Rilpivirin

Cabotegravir (CAB) zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) oder üblicherweise (und hier im Folgenden) kurz als Integrase-Inhibitoren (INI) bezeichnet. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer-Schritt bei der Integration der retroviralen DNA (*deoxyribonucleic acid*) blockiert (5). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.

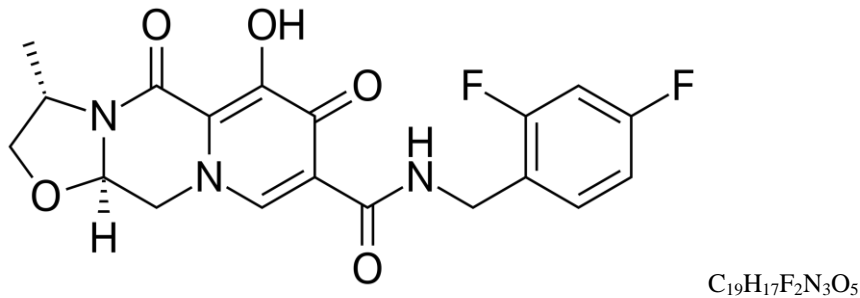


Abbildung 2-2: Strukturformel Cabotegravir

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 (2).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mit dem Therapieregime RPV + CAB steht erstmalig eine komplette, hocheffektive, injizierbare, gut verträgliche und langwirksame antiretrovirale Therapie (ART) zur Verfügung. Dieses Regime ermöglicht damit eine deutlich seltenere Dosierfrequenz (in der Erhaltungsphase nur einmal alle zwei Monate) im Vergleich zur täglichen Einnahme der bislang verfügbaren oralen ART.

Dieses neuartige Therapieregime bietet mehrere relevante Vorteile für die Therapiezufriedenheit der Patienten und verspricht bessere Therapietreue. Außerdem bietet es bei Patienten mit medizinischen Problemen der oralen Einnahme ihrer ART erstmalig eine langfristige Therapiealternative. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die parenterale Applikationsform zu verringerter Häufigkeit von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen führt, die Einhaltung bestimmter Bedingungen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme – wie sie bei oraler ART teilweise bestehen - überflüssig macht und gleichzeitig Arzneimittelinteraktionen im Verdauungstrakt zu vermeiden hilft.

Zusammenfassend kann somit davon ausgegangen werden, dass das Therapieregime CAB + RPV wesentliche Vorteile bei der Versorgung von mit der HIV-1 Infektion lebenden Patienten bietet.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	nein	17.12.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Auszug aus der Fachinformation von Rekambys (2):

4.1 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).

4.2 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 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Monatliche Injektionen*Initiierungsphase (900 mg entsprechend 3 ml)*

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

Erhaltungsphase (600 mg entsprechend 2 ml)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige monatliche intramuskuläre Injektion von 600 mg. Patienten können die Injektion jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten monatlichen Injektion erhalten.

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

Arzneimittel	Orale Einleitungsphase (Lead-in)	i.m. Initiierungsphase	i.m. Erhaltungsphase
	In Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2	Ab Monat 3
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg	600 mg monatlich
Cabotegravir	30 mg einmal täglich	600 mg	400 mg monatlich

i.m. = intramuskuläre Injektion.

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

Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von monatlichen Injektionen zu zweimonatlichen Injektionen

Patienten, die von einem monatlichen Injektionsschema zu einem zweimonatlichen Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten einen Monat nach der letzten 600 mg REKAMBYS-Injektion eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg REKAMBYS und danach alle 2 Monate 900 mg erhalten.

Dosierungsempfehlungen beim Wechsel von zweimonatlichen Injektionen zu monatlichen Injektionen

Patienten, die von einem zweimonatlichen Injektionsschema auf ein monatliches Injektionsschema in der Erhaltungsphase wechseln, sollten zwei Monate nach der letzten 900 mg REKAMBYS-Injektion eine einzige intramuskuläre Injektion von 600 mg REKAMBYS und danach monatlich 600 mg erhalten.

Versäumte Dosen

Patienten, die einen Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Wiederaufnahme der Therapie angebracht ist. Siehe Tabelle 3 und 4 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

Monatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine ersetzen. Die erste Dosis der oralen Therapie sollte 1 Monat (± 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 3 empfohlen.

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

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit monatlichem Injektionsschema

Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung
≤ 2 Monate:	Fahren Sie so bald wie möglich mit der Anwendung des monatlichen Injektionsschemas von 600 mg fort.
> 2 Monate:	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein und fahren Sie dann mit dem monatlichen Injektionsschema von 600 mg fort.

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 4: 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.
	> 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 ml/min/1,73 m² 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.

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.

4.4 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 $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Bei 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 suprathérapeutischen 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 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AG05

Wirkmechanismus

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) von HIV-1. Die Aktivität von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase (RT) von HIV-1 vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ .

Antivirale Aktivität *in vitro*

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen EC_{50} -Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Obwohl Rilpivirin *in vitro* eine begrenzte Aktivität gegen HIV-2 mit EC_{50} -Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM (920 bis 3.970 ng/ml) zeigte, wird die Behandlung einer HIV-2-Infektion mit Rilpivirin aufgrund fehlender klinischer Daten nicht empfohlen.

Des Weiteren hat Rilpivirin antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit EC_{50} -Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM (0,03 bis 0,37 ng/ml) und primären Isolaten der Gruppe O mit EC_{50} -Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM (1,06 bis 3,10 ng/ml) gezeigt.

Resistenz

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren *in-vitro*-Daten und der bei nicht vorbehandelten Patienten unter oralem Rilpivirin erhobenen *in-vivo*-Daten könnten folgende Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Baseline vorliegen, die Aktivität von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L und die Kombination von L100I und K103N.

In Zellkultur

Ausgehend von Viren vom HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

Virussupprimierte Patienten

Die Zahl der Studienteilnehmer, die die Kriterien für ein bestätigtes virologisches Versagen (CVF) erfüllten, war in den gepoolten Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR gering. Hier wiesen nach 48 Wochen 7 Patienten, die Rilpivirin plus Cabotegravir erhalten hatten (7/591; 1,2 %) und 7 Patienten, die auf ihrem aktuellen antiretroviralen Therapieschema verblieben waren (7/591; 1,2 %) ein CVF auf. In der Gruppe unter Rilpivirin plus Cabotegravir wiesen in der gepoolten Analyse 5/591 Patienten (0,8 %) eine Resistenzentwicklung auf: 5/591 (0,8 %) und 4/591 (0,7 %) mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n=1], E138A/E/K/T [n=1], E138A [n=1] oder E138K [n=2]) und/oder Cabotegravir (G140R [n=1],

Q148R [n=2] oder N155H [n=1]). Die 4 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie FLAIR hatten HIV-1-Subtyp A1 (n=3) oder AG (n=1). Ein Patient mit CVF in der Studie FLAIR hat nie eine Injektion erhalten. Die 3 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der Studie ATLAS wiesen den HIV-1-Subtyp A, A1 oder AG auf. Bei 2 dieser 3 Patienten mit CVF wurden die bei Versagen beobachteten mit Rilpivirin-Resistenz assoziierten Mutationen auch bei Baseline in HIV-1-DNA in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) nachgewiesen.

In der Studie ATLAS-2M erfüllten 10 Patienten die Kriterien für ein CVF bis Woche 48: 8/522 (1,5 %) im Q8W-Arm und 2/523 (0,4 %) im Q4W-Arm. In der Q8W-Gruppe entwickelten 5/522 (1,0 %) eine Resistenz: 4/522 (0,8 %) und 5/522 (1,0 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (E138A [n=1], E138K [n=1], K101E [n=2] oder Y188L [n=1]) bzw. Cabotegravir (Q148R [n=3] oder N155H [n=4]). In der Q4W-Gruppe entwickelten 2/523 (0,4 %) eine Resistenz: 1/523 (0,2 %) und 2/523 (0,4 %) jeweils mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen Rilpivirin (K101E [n=1], M230L [n=1]) und/oder Cabotegravir (E138K [n=1], Q148R [n=1] oder N155H [n=1]). Bei Baseline wiesen im Q8W-Arm 5 Patienten Resistenz-assoziierte Mutationen gegen Rilpivirin und 1 dieser Patienten eine Resistenz-assoziierte Mutation gegen Cabotegravir auf. Keiner der Patienten im Q4W-Arm wies bei Baseline eine mit Resistenz-assoziierte Mutation gegen Rilpivirin oder Cabotegravir auf. Die 10 Patienten mit CVF bei Cabotegravir plus Rilpivirin in der ATLAS-2M-Studie wiesen den HIV-1 Subtyp A (n=1), A1 (n=2), B (n=4), C (n=2) oder Komplex (n=1) auf.

Kreuzresistenz

Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen

In einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit einer Mutation an den mit NNRTI-Resistenz assoziierten RT-Positionen, darunter die am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin antivirale Aktivität gegen 64 (96 %) dieser Stämme. Die einzigen mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Rilpivirin verbundenen Resistenz-assoziierten Mutationen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Mutation allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin.

Rekombinante klinische Isolate

Rilpivirin behält seine Empfindlichkeit ($FC \leq BCO$) gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

Bei virussupprimierten Patienten

In der Analyse nach Woche 48 der Phase-III-Studien ATLAS und FLAIR hatte sich bei 5/7 Patienten mit virologischem Versagen eine phänotypische Resistenz gegen Rilpivirin entwickelt. Bei diesen 5 Patienten wurde eine phänotypische Kreuzresistenz gegen Efavirenz (n=4), Etravirin (n=3) und Nevirapin (n=4) beobachtet.

Auswirkungen auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, Placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie an 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-State ergaben sich keine Auswirkungen von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg einmal täglich erreicht werden. REKAMBYS ist bei der empfohlenen Dosis von 600 mg einmal monatlich oder 900 mg alle 2 Monate nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer oraler Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich bei gesunden Erwachsenen betragen die mittleren maximalen, bezüglich der Zeiten abgeglichenen (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Differenzen gegenüber Placebo beim QTcF-Intervall nach Bereinigung der Baseline-Werte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max} , die jeweils ungefähr um das 4,4- bzw. 11,6-Fache höher war als die mittlere Steady-State- C_{max} , die bei der empfohlenen Dosis von einmal monatlich 600 mg REKAMBYS beobachtet wurde. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg oralem Rilpivirin führte zu einer mittleren C_{max} , die jeweils ungefähr um das 4,1- bzw. 10,7-Fache höher war, als die mittlere Steady-State- C_{max} , die bei der empfohlenen Dosis von 900 mg REKAMBYS alle zwei Monate beobachtet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Monatliche Injektionen

Die Wirksamkeit von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten, parallelarmigen, offenen Nichtunterlegenheitsstudien der Phase III, FLAIR (201584) und ATLAS (201585), untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

Virologisch supprimierte Patienten (nach einer Vortherapie mit Dolutegravir-basierter Behandlung für 20 Wochen)

In der Studie FLAIR erhielten 629 HIV-1-infizierte Patienten, die zuvor noch keine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten hatten, 20 Wochen lang ein Behandlungsschema, das Dolutegravir, einen Integrase-Inhibitor (INI), enthielt (entweder Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin oder Dolutegravir + 2 andere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, wenn die Patienten HLA-B*5701-positiv waren). Patienten, die virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien pro ml, n=566), wurden dann randomisiert (1:1) und erhielten entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

oralen Einleitungsdosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über bis zu 96 Wochen.

Virologisch supprimierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)

In der Studie ATLAS wurden 616 HIV-1-infizierte Patienten, die bereits mit einer antiretroviralen ART vorbehandelt worden waren, und (mindestens 6 Monate lang) virussupprimiert waren (HIV-1-RNA < 50 Kopien pro ml) randomisiert (1:1) und erhielten daraufhin entweder Rilpivirin plus Cabotegravir oder weiterhin das aktuelle antiretrovirale Therapieschema (CAR). Die Patienten, die zum Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir randomisiert worden waren, begannen die Behandlung mit einer oralen Einleitungsdosis mit einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) plus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) einmal täglich über mindestens 4 Wochen, gefolgt von einer Behandlung mit einer monatlichen Cabotegravir-Injektion (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) plus einer monatlichen Rilpivirin-Injektion (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) über 44 weitere Wochen. In der Studie ATLAS erhielten 50 %, 17 % und 33 % der Patienten bei Baseline vor der Randomisierung entweder eine NNRTI-, PI- oder INI-Behandlung als dritte Wirkstoffklasse; dies war in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Gepoolte Phase-III-Studien

In der gepoolten Analyse betrug das mediane Baseline-Alter der Patienten im Behandlungsarm, der Rilpivirin plus Cabotegravir erhielt, 38 Jahre, 27 % der Patienten waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 1 % war ≥ 65 Jahre alt und 7 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm^3 ; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Der primäre Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In einer gepoolten Analyse der beiden Phase-III-Studien war das Behandlungsschema mit Rilpivirin plus Cabotegravir in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (1,9 % bzw. 1,7 %) aufwiesen, der CAR nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen Rilpivirin plus Cabotegravir und CAR (0,2; 95 %-KI: -1,4; 1,7) erfüllte das Kriterium für Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %) [siehe Tabelle 7].

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse der Woche 48, einschließlich der Ergebnisse nach wichtigen Basisfaktoren für FLAIR, ATLAS und gepoolte Daten sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 7: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in den Studien FLAIR und ATLAS in Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	FLAIR		ATLAS		Gepoolte Daten	
	RPV+ CAB N=283	CAR N=283	RPV+ CAB N=308	CAR N=308	RPV+ CAB N=591	CAR N=591
HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml[†]	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,4 (-3,7; 4,5)		-3,0 (-6,7; 0,7)		-1,4 (-4,1; 1,4)	
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster in Woche 48	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Gründe						
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0	0	0	0	0

* Adjustierte um Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

[†] Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, aber nicht virussupprimiert waren.

N=Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI=Konfidenzintervall, CAR=aktuelle antiretrovirale Therapie, RPV=Rilpivirin, CAB=Cabotegravir.

Tabelle 8: Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Baseline-Faktoren		Gepoolte Daten der Studien FLAIR und ATLAS	
		RPV+CAB N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
Baseline CD4+ (Zellen/mm ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	≥ 350 bis < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Geschlecht	Männlich	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Weiblich	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Schwarzafrikanisch/Afroamerikanisch	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Asiatisch/Sonstige	0/52	0/48
BMI	< 30 kg/m ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Alter (in Jahren)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Antivirale Therapie bei Baseline Zeitpunkt der Randomisierung zum der	PI	1/51 (2,0)	0/54
	INI	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	NNRTI	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

BMI=Body-Mass-Index, PI=Protease-Inhibitor, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RPV=Rilpivirin, CAB=Cabotegravir, CAR=aktuelle antiretrovirale Therapie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In den Studien FLAIR und ATLAS waren die Behandlungsdifferenzen bei allen Merkmalen bei Baseline (CD4+-Zellzahl, Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, BMI, dritte Wirkstoffklasse bei Baseline) vergleichbar.

In der Studie FLAIR blieben die Ergebnisse nach 96 Wochen konsistent mit den Ergebnissen nach 48 Wochen. Der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in der Behandlungsgruppe, die Rilpivirin plus Cabotegravir (n=283) und CAR (n=283) erhielt, betrug 3,2 % bzw. 3,2 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [0,0; 95 %-KI: -2,9; 2,9]). Der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in der Behandlungsgruppe, die REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR erhielt, betrug 87 % bzw. 89 % (adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen REKAMBYS plus Cabotegravir und CAR [-2,8; 95 %-KI: -8,2; 2,5]).

Zweimonatliche InjektionenVirologisch supprimierte Patienten (bei antiretroviraler Vortherapie (ART) seit mindestens 6 Monaten stabil)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Rilpivirin-Injektion, die alle 2 Monate angewendet wird, wurde in der randomisierten, multizentrischen, parallelarmigen, offenen Phase-IIIb-Studie, ATLAS-2M (207966), zum Nachweis der Nichtunterlegenheit untersucht. Die Analyse des primären Endpunkts wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten den Besuch in Woche 48 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.

In der Studie ATLAS-2M wurden 1.045 HIV-1-infizierte, mit ART vorbehandelte, virussupprimierte Patienten randomisiert (1:1) und erhielten ein Behandlungsschema mit einer Rilpivirin-Injektion in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, das entweder alle 2 Monate oder monatlich angewendet wurde. Patienten, die anfänglich nicht mit Cabotegravir/Rilpivirin behandelt wurden, erhielten eine orale Einleitungsbehandlung, bestehend aus einer Rilpivirin-Tablette (25 mg) plus einer Cabotegravir-Tablette (30 mg) täglich, über mindestens 4 Wochen. Patienten, die zu monatlichen Rilpivirin-Injektionen (Monat 1: 900 mg, ab Monat 2: 600 mg) und Cabotegravir-Injektionen (Monat 1: 600 mg, ab Monat 2: 400 mg) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Patienten, die zu zweimonatlichen Rilpivirin-Injektionen (900 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) und Cabotegravir-Injektionen (600 mg in den Monaten 1, 2, 4 und danach alle 2 Monate) randomisiert worden waren, erhielten die Behandlung für weitere 44 Wochen. Vor der Randomisierung erhielten 63 %, 13 % und 24 % der Patienten Rilpivirin plus Cabotegravir für 0 Wochen, 1 bis 24 Wochen bzw. > 24 Wochen.

Bei Baseline betrug das mediane Alter der Patienten 42 Jahre, 27 % waren weiblich, 27 % waren nicht-weiß, 4 % waren ≥ 65 Jahre alt und 6 % hatten eine CD4+-Zellzahl von weniger als 350 Zellen/mm³; diese Merkmale waren in allen Behandlungsarmen vergleichbar.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der primäre Endpunkt in der Studie ATLAS-2M war der Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der Studie ATLAS-2M war zweimonatliches Rilpivirin plus Cabotegravir monatlichem Cabotegravir und Rilpivirin in Bezug auf den Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (1,7 % bzw. 1,0 %) in Woche 48 nicht unterlegen. Die adjustierte Behandlungsdifferenz zwischen zweimonatlichem und monatlichem Cabotegravir plus Rilpivirin (0,8; 95 %-KI: -0,6; 2,2) erfüllte das Kriterium der Nichtunterlegenheit (obere Grenze des 95 %-KI unter 4 %).

Tabelle 9: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 (Snapshot-Analyse)

	Zweimonatliche Injektion (Q8W)	Monatliche Injektion (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml[†]	9 (1,7)	5 (1,0)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (-0,6, 2,2)	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	492 (94,3)	489 (93,5)
Behandlungsdifferenz, % (95 %-KI)*	0,8 (-2,1, 3,7)	
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster in Woche 48	21 (4,0)	29 (5,5)
Gründe:		
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	9 (1,7)	13 (2,5)
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	12 (2,3)	16 (3,1)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0

* Adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

† Umfasst Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen haben und die abgebrochen haben, während sie nicht virussupprimiert waren.

N=Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, KI=Konfidenzintervall, CAR=aktuelle antiretrovirale Therapie.

Tabelle 10: Anteil der Patienten mit einer Plasmaviruslast von HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml in der Studie ATLAS-2M in Woche 48 für wichtige Ausgangsfaktoren (Snapshot-Ergebnisse)

Ausgangsfaktor		Anzahl der HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml/Insgesamt bewertet (%)	
		Zweimonatliche Injektion (Q8W)	Monatliche Injektion (Q4W)
CD4+-Zellzahl bei Baseline (Zellen/mm³)	< 350	1/ 35 (2,9)	1/ 27 (3,7)
	350 bis < 500	1/ 96 (1,0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Geschlecht	Männlich	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Weiblich	5/137 (3,5)	0/143
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Nicht-Weiß	4/152 (2,6)	0/130
	Schwarz/Afroamerikanisch	4/101 (4,0)	0/ 90
	Nicht-Schwarz/Afroamerikanisch	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
BMI	< 30 kg/m ²	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Alter (in Jahren)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	35 bis < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vorherige Exposition gegenüber CAB/RPV	Keine	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 Wochen	3/69 (4,3)	0/68
	> 24 Wochen	1/126 (0,8)	0/128

BMI=Body-Mass-Index, CAB=Cabotegravir, RPV=Rilpivirin

In der Studie ATLAS-2M waren die Behandlungsdifferenzen hinsichtlich des primären Endpunkts nach Baseline-Kriterien (CD4+-Lymphozytenzahl, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, BMI, Alter und vorherige Exposition gegenüber Cabotegravir/Rilpivirin) klinisch nicht bedeutend.

Posthoc-Analysen

Multivariable Analysen von gepoolten Phase-III-Studien (ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M), einschließlich Daten von 1.039 HIV-infizierten Erwachsenen ohne vorherige Exposition gegenüber Rilpivirin plus Cabotegravir, untersuchten den Einfluss der folgenden Kovariaten: Baseline-Merkmale des Virus und der Studienteilnehmer, Dosierungsschema (Q4W oder Q8W) und Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs nach Baseline bei Patienten mit CVF unter Verwendung einer Regressionsmodellierung mit einem kovariaten Auswahlverfahren. Bis Woche 48 kam es in diesen Studien bei 13/1.039 (1,25 %) der Teilnehmer zu einem CVF, während sie Rilpivirin plus Cabotegravir erhielten.

Vier Kovariate waren signifikant ($p < 0,05$ für jede adjustierte Odds Ratio) mit einem erhöhten Risiko für ein CVF assoziiert: mit einer Resistenz gegen Rilpivirin assoziierte Mutationen (RAM) bei Baseline, die durch einen proviralen DNA-Genotyp-Test identifiziert wurden, HIV-1-Subtyp A6/A1 (assoziiert mit dem Integrase-L74I-Polymorphismus), Rilpivirin-Talkonzentration 4 Wochen nach der ersten Injektionsdosis, BMI von mindestens 30 kg/m² (assoziiert mit Cabotegravir-Pharmakokinetik). Andere Kovariate einschließlich Q4W- oder Q8W-Dosierung, weibliches Geschlecht oder andere virale Subtypen (nicht A6/A1) wiesen keine signifikante Assoziation mit CVF auf. Kein Faktor bei Baseline war, wenn er isoliert vorlag, prädiktiv für ein virologisches Versagen. Allerdings war eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Faktoren bei Baseline mit einem erhöhten Risiko für ein CVF verbunden: mit Rilpivirin-Resistenz assoziierte Mutationen, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m² (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse für wichtige Ausgangsfaktoren von Rilpivirin assoziierten Mutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1¹ und BMI \geq 30 kg/m² in Woche 48

Ausgangsfaktor (Anzahl)	Virologische Erfolge ²	Bestätigtes virologisches Versagen (%) ³
0	694/732 (94,8)	3/732 (0,41)
1	261/272 (96,0)	1/272 (0,37) ⁴
\geq 2	25/35 (71,4)	9/35 (25,7) ⁵
Insgesamt	980/1.039 (94,3)	13/1.039 (1,25)
(95 % Konfidenzintervall)	(92,74 %, 95,65 %)	(0,67 %, 2,13 %)

¹ HIV-1-Subtyp A1- oder A6-Klassifikation basierend auf der Los Alamos HIV-Sequenzdatenbank (Juni 2020)

² Basierend auf dem FDA-Snapshot-Algorithmus von RNA < 50 Kopien/ml

³ Definiert als zwei aufeinanderfolgende Messungen von HIV-RNA > 200 Kopien/ml

⁴ Positiver prädiktiver Wert (PPV) < 1 %; Negativer prädiktiver Wert (NPV) 98 %; Sensitivität 8 %; Spezifität 74 %

⁵ PPV 26 %; NPV 99,6 %; Sensitivität 69 %; Spezifität 97,5 %

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für REKAMBYS zur Injektion eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen gewährt

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Rekambys entnommen (2).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus sowie ATC-Code wurden der Fachinformation von Rekambys entnommen (2).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-186. Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung der HIV-1 Infektion. 2020.
2. European Medicines Agency. EPAR Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
3. Azijn, H, Tirry, I, Vingerhoets, J, de Bethune, MP, Kraus, G, Boven, K, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):718-27.
4. Ren, J, Stammers, DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. Virus Res. 2008;134(1-2):157-70.
5. European Medicines Agency. EPAR Vocabria Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.