Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabotegravir (Vocabria)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.02.2025

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 11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 14
2.4 Referenzliste für Modul 2 14

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 11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 13

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
2DR	Two-drug regimen
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAB	Cabotegravir
CAB LA	Langwirksames Cabotegravir
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DNA	Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*)
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
LA	Langwirksam (*Long-Acting*)
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OAT	Organischer Anionentransport (*Organo-Anion-Transporter*)
OCT	Organischer Kationentransport (*Organo-Kation-Transporter*)
PZN	Pharmazentralnummer
RPV	Rilpivirin
RPV LA	Langwirksames Rilpivirin
RNA	Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)
T_{max}	Mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase

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:	**Cabotegravir**
Handelsname:	**Vocabria***
ATC-Code:	**J05AJ04**

* Die Marke Vocabria ist Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizensiert. Eingetragene Marken sind in diesem Dossier nicht mit einem Symbol wie ® gekennzeichnet.
Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code

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**
16790808	EU/1/20/1481/001	30 mg	30 Filmtabletten
k.A.[*]	EU/1/20/1481/002	400 mg	1 Durchstechflasche
16790814	EU/1/20/1481/003	600 mg	1 Durchstechflasche

[*] In Deutschland wird Cabotegravir (Vocabria) ausschließlich in der 30 mg Filmtablette und der 600 mg Depot-Injektionssuspension vertrieben.

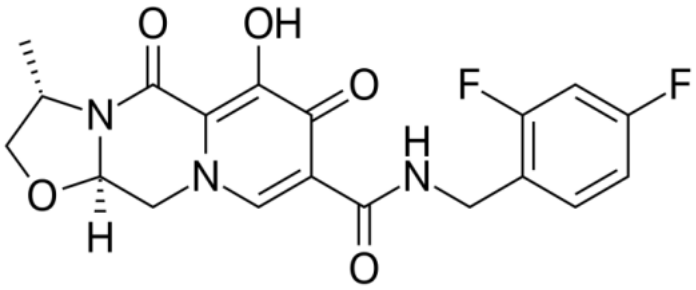
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Cabotegravir Filmtabletten und langwirksames (*Long-Acting*, LA) Cabotegravir (CAB LA, intramuskuläre Injektion) werden seit der Zulassung vom 17.12.2020 in einem nachfolgend genauer beschriebenen langwirksamen Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin (Therapieregime CAB + RPV) zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei erwachsenen Patient*innen angewendet. Aufgrund der Zulassungserweiterung vom 13.01.2025 ist CAB + RPV nun auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg zugelassen (1, 2). Für diese Zielpopulation wird entsprechend des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 24. Juli 2024 das vorliegende Nutzendossier zum Arzneimittel CAB (*Handelsname Vocabria*) im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV zur Nutzenbewertung vorgelegt (3).

CAB wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Rilpivirin frei kombiniert. Langwirksames Rilpivirin (RPV LA, *Handelsname Rekambys*) wird wie CAB LA intramuskulär injiziert (4). Die freie Kombination dieser beiden langwirksamen Arzneimittel wird zur dauerhaften Behandlung von Infektionen mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt (1).

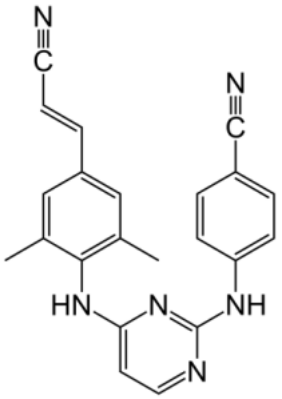
Cabotegravir (CAB) zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) oder üblicherweise (und hier im Folgenden) kurz als Integrase-Inhibitoren (INI) bezeichnet. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer-Schritt bei der Integration der retroviralen DNA (Desoxyribonukleinsäure, *Deoxyribonucleic Acid*) blockiert (1, 2). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.



$C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$

Abbildung 2-1: Strukturformel Cabotegravir

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 (5). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (6). RPV ist ein Diarylpyrimidin-Analogon, welcher die Funktion der menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α, β und γ nicht hemmt, jedoch über eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-Reverse-Transkriptase agiert.



$C_{22}H_{18}N_6$

Abbildung 2-2: Strukturformel Rilpivirin

Die Behandlung einer HIV-1 Infektion mit dem Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus bis zu drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden:

- einer **optionalen oralen Einleitungsphase** mit täglicher Einnahme von 30 mg CAB oral in Kombination mit 25 mg RPV oral über etwa einen Monat (mindestens 28 Tage)

- einer **Initiierungsphase**, beginnend am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) sowie aus der

- anschließenden **kontinuierlichen Erhaltungsphase**, bestehend aus intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) alle zwei Monate.

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von CAB LA und RPV LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit CAB und RPV (tägliche Einnahme von 30 mg CAB oral und 25 mg RPV oral) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionstermin zu überbrücken.

Sollte die orale Überbrückungstherapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Weitere Details zu den genannten Phasen des oben dargestellten Therapieregimes sind der Fachinformation von Cabotegravir (Vocabria) zu entnehmen (1, 2).

Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Das Therapieregime CAB + RPV bietet innovative Merkmale für die HIV-1-Therapie wie die langanhaltende Wirkung und das minimierte Potenzial für Arzneimittelinteraktionen. Die einzigartigen pharmakokinetischen Profile beider Wirkstoffe unterstützen eine seltenere Dosierungsfrequenz, was verglichen mit der täglichen oralen Einnahme anderer antiretroviraler Therapieregime zu einer verbesserten Therapieadhärenz und -persistenz beitragen kann.

Pharmakodynamische Wirkungen und Resistenzbarriere

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von CAB unterstreichen seine starke antivirale Aktivität gegen eine breite Palette von HIV-1 Stämmen, was die Wirksamkeit bestätigt (1, 2). Cabotegravir gehört zu den INI der zweiten Generation und verfügt somit über eine hohe Potenz und eine hohe Resistenzbarriere was eine langfristige Effektivität unterstützt (7, 8).

Absorption und Verteilung

CAB wird nach oraler Verabreichung schnell absorbiert, mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) von 3 Stunden. Bei der intramuskulären Formulierung zeigt CAB eine verlängerte Absorption, die ihre maximale Plasmakonzentration bzw. T_{max} im Median nach einer Woche erreicht. RPV erreicht die maximale Plasmakonzentration nach oraler Gabe im Median innerhalb von 4 Stunden und nach intramuskulärer Gabe im Median nach 3 – 4 Tagen (7). Beide Wirkstoffe zeigen nach intramuskulärer Gabe eine verzögerte Absorptionsrate, die zu einer verlängerten Halbwertszeit führt und eine kontinuierliche Freisetzung über Wochen gewährleistet. Die hohe Proteinbindung (> 99,8 % für CAB und 99,7 % für RPV) und ein signifikantes Verteilungsvolumen unterstützen ihre umfassende Verteilung im Körper (9).

Metabolismus und Elimination

Die Metabolisierung von CAB erfolgt primär hepatisch durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und wird vorwiegend fäkal ausgeschieden (10). RPV wird

primär über Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) verstoffwechselt und größtenteils fäkal eliminiert (7).

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Das langwirksame Therapieregime aus CAB + RPV weist wenig relevante Medikamenteninteraktionen auf, da die Verstoffwechselung von CAB, nicht jedoch die der meisten anderen Wirkstoffe, über UGT1A1 erfolgt. Bei der gleichzeitigen Anwendung von CAB mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite sollte die renalen Transporter wie Organo-Anion-Transporter (OAT) 1 und OAT3 beachtet werden. RPV hemmt den renalen Transporter OCT2, was zu einer leichten Erhöhung der Serumkreatininwerte führen kann, jedoch ohne die Exposition von aktiv renal eliminierten Substanzen wie Metformin signifikant zu beeinflussen (11). Beide Wirkstoffe zeigen ein niedriges Interaktionspotenzial, was die Komplexität der Behandlung reduziert und die Anwendungssicherheit erhöht (7). Eine Kontraindikation liegt für Antileptika wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Phenobarbital, sowie für die Antimykobakteriellen Arzneimittel mit den Wirkstoffen Rifampicin und Rifapentin vor (1, 2).

Deckung des medizinischen Bedarfs

Aufgrund moderner antiretroviraler Therapien (ART) haben sich HIV-Infektionen von einer ehemals tödlichen Krankheit zu einer chronischen Erkrankung mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt haben. Dennoch stehen Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion weiterhin vor spezifischen Herausforderungen, da sie sich in einer Phase intensiver mentaler, physischer und sozialer Entwicklung befinden:

- Die tägliche Medikamenteneinnahme erinnert die Jugendlichen stetig an ihre potenziell tödliche Erkrankung und stellt eine konstante emotionale Belastung dar, die zu Stress, Angstzuständen und Depressionen führen kann (12-16).

- Viele Jugendliche erleben eine ständige Angst davor, die Einnahme ihrer Medikamente zu vergessen oder sie versehentlich falsch einzunehmen.

- Die Sorge, dass durch die Medikamenteneinnahme in sozialen Kontexten, etwa in der Schule oder bei Freizeitaktivitäten, der HIV-Status ungewollt offengelegt werden könnte sowie die Angst vor der Stigmatisierung und der damit verbundenen Diskriminierung, Verurteilung und Scham belasten insbesondere heranwachsende Patient*innen und können zu erheblichen psychosozialen Belastungen führen (12-15, 17-21).

Diese Faktoren beeinträchtigen die Lebensqualität und erhöhen das Risiko für eine verringerte Adhärenz, was wiederum zu Therapieversagen, Resistenzen und im schlimmsten Fall zu einer möglichen Weitergabe des Virus führen kann (22, 23).

Für die Therapieadhärenz und somit den Erfolg der Therapie spielen insbesondere in dieser vulnerablen Patientenpopulation die Patient*innenzufriedenheit und, damit im Zusammenhang, die Behandlungsmodalitäten eine maßgebliche Rolle (23, 24). Dies steht auch im Einklang mit der aktuell gültigen Deutsch-Österreichischen Leitlinie, welche unter anderem eine

Vereinfachung der Therapie, eine Reduktion der Tablettenzahl sowie größere Dosierungsintervalle als Möglichkeiten zur Steigerung der Adhärenz insbesondere bei Jugendlichen benennt (25).

Mit dem langwirksamen Therapieregime CAB + RPV steht eine komplette, hocheffektive, injizierbare, gut verträgliche und langwirksame ART zur Verfügung, welche diesen therapeutischen Bedarf adressiert. Auf Basis der langwirksamen parenteralen Formulierungen wird eine Therapievereinfachung durch die selteneren Dosierungsintervalle erreicht, was den Therapieerfolg maßgeblich verbessern kann (26-32). Mit nur sechs Injektionsterminen (zwei Injektionen pro Termin) pro Jahr entfällt die tägliche Einnahme von Tabletten, wodurch das Risiko von Vergessen oder absichtlichem Auslassen der Medikation eliminiert wird. Auch psychosoziale Belastungen wie die Angst vor Vergessen der Einnahme oder die Angst vor Stigmatisierung, sowie die ständige Konfrontation mit der Erkrankung und somit der psychische Druck durch die tägliche Medikamenteneinnahme werden erheblich reduziert (33).

Zudem werden im Gegensatz zur herkömmlichen oralen Therapie, die von den Patient*innen selbst eingenommen werden muss, die Injektionen des langwirksamen Therapieregimes CAB + RPV von medizinischem Fachpersonal durchgeführt (1). Für die Patient*innen entfällt die Verantwortung der täglichen Medikamenteneinnahme, die häufig eine emotionale Belastung und eine Hürde für die Therapietreue darstellt. Hinzukommend werden durch die Injektion und die anschließende kontinuierliche Wirkstoffabgabe solche Problematiken umgangen, die sich oft aus Einnahmefehlern ergeben.

Diese Therapieform ermöglicht es demnach Patient*innen, ihre HIV-1-Behandlung diskret und planbar zu gestalten, was zur Verbesserung der Patient*innenzufriedenheit beiträgt (33-37). Darüber hinaus ist zu erwarten, dass die parenterale Applikationsform aufgrund des Vermeidens der Magenpassage zu einer verringerten Häufigkeit von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen führt sowie 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 (38).

Die Erweiterung des Anwendungsgebietes von CAB + RPV auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg stellt somit eine vielversprechende Weiterentwicklung der HIV-1-Behandlung für diese Patientenpopulation dar, die den speziellen ungedeckten Bedarf dieser Patient*innengruppe adressiert. Mit dem ersten langwirksamen Therapieregime wird die tägliche Tabletteneinnahme überflüssig, wodurch der langfristige Therapieerfolg bei Jugendlichen maßgeblich gesteigert werden kann, aufgrund der Förderung von:

- einer Therapievereinfachung durch eine verringerte Einnahmefrequenz,
- der Patient*innenzufriedenheit
- Therapieadhärenz und -persistenz.

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 Dossiers 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]**
Die **Vocabria-Injektion** wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). * Die **Vocabria-Tabletten** werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne	nein	13.01.2025	A

gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4. und 5.1) angewendet für: • die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen. • die orale Therapie für Erwachsene und Jugendliche, die einen geplanten Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionstermin verpassen („oral bridging“).			
* Das zugelassene Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, betrifft nur die Erweiterung der Zulassung auf Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren (und < 18 Jahren) und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg. Die Zulassung für Erwachsene ist bereits am 17.12.2020 erfolgt (siehe Tabelle 2-4). Abkürzungen: HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)			

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Angaben wurden den Fachinformationen zu Cabotegravir (Vocabria) entnommen (1, 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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
Die **Vocabria-Injektion** wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) **bei Erwachsenen** angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) Die **Vocabria-Tabletten** werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) **bei Erwachsenen**, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4. und 5.1) angewendet für: • die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen. • die orale Therapie für Erwachsene, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“).	17.12.2020
Abkürzungen: HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)	

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.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden den Fachinformationen zu Cabotegravir (Vocabria) entnommen (1, 2).

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 den Fachinformationen von Cabotegravir (Vocabria) sowie der Fachinformation von Rilpivirin (Rekambys) entnommen (1, 2, 4). Weitere Informationen zum genaueren Wirkmechanismus der INSTI, NNRTI und den gängigen Wirkstoffklassen wurden aus der in der Referenzliste angegebenen Primär- und Sekundärliteratur zusammengestellt.

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. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
3. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2024-B-110 - Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung einer HIV-Infektion bei immunsuppremierten Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (24. Juli 2024). 2024.
4. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation REKAMBYS® 600 mg/900 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 04/2024. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023269. Zugriffsdatum: 17.01.2025.
5. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, De BéThune M-P, Kraus G, Boven K, et al. TMC278, a Next-Generation Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), Active against Wild-Type and NNRTI-Resistant HIV-1. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;54(2):718-27.
6. Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. Virus Research. 2008;134(1):157-70.
7. Hodge D, Back DJ, Gibbons S, Khoo SH, Marzolini C. Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. Clinical Pharmacokinetics. 2021;60(7):835-53.
8. Landovitz RJ, Li S, Eron JJ, Jr., Grinsztejn B, Dawood H, Liu AY, et al. Tail-phase safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in HIV-uninfected adults: a secondary analysis of the HPTN 077 trial. Lancet HIV. 2020;7(7):e472-e81.

9. Letendre SL, Mills A, Hagins D, Swindells S, Felizarta F, Devente J, et al. Pharmacokinetics and antiviral activity of cabotegravir and rilpivirine in cerebrospinal fluid following long-acting injectable administration in HIV-infected adults. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2020;75(3):648-55.
10. Bowers GD, Culp A, Reese MJ, Tabolt G, Moss L, Piscitelli S, et al. Disposition and metabolism of cabotegravir: a comparison of biotransformation and excretion between different species and routes of administration in humans. Xenobiotica. 2016;46(2):147-62.
11. Weiss J, Haefeli WE. Potential of the novel antiretroviral drug rilpivirine to modulate the expression and function of drug transporters and drug-metabolising enzymes in vitro. Int J Antimicrob Agents. 2013;41(5):484-7.
12. Hammer-Fomuki EK, C. Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion auf dem Weg der Adoleszenz (2017). Verfügbar unter: https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam_166.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
13. Ter Haar AM, Van Den Hof M, Scherpbier HJ, Oostrom KJ, Haverman L, Pajkrt D. Health-related quality of life of perinatally HIV-infected young people: a longitudinal study. AIDS Care. 2022;34(2):263-71.
14. Nguyen N, Lovero KL, Falcao J, Brittain K, Zerbe A, Wilson IB, et al. Mental health and ART adherence among adolescents living with HIV in Mozambique. AIDS Care. 2023;35(2):182-90.
15. Mpango RS, Ssembajjwe W, Rukundo GZ, Salisbury TT, Levin J, Gadow KD, et al. Prevalence, Risk Factors, and Negative Outcomes of Anxiety and Depressive Disorders among HIV-Infected Children and Adolescents in Uganda: CHAKA Study 2014-2017. Psychiatry Journal. 2022;2022:1-17.
16. Do AN, Rosenberg ES, Sullivan PS, Beer L, Strine TW, Schulden JD, et al. Excess Burden of Depression among HIV-Infected Persons Receiving Medical Care in the United States: Data from the Medical Monitoring Project and the Behavioral Risk Factor Surveillance System. PLoS ONE. 2014;9(3):e92842.
17. Weijsenfeld AM, Smit C, Cohen S, Wit FWNM, Mutschelknauss M, van der Knaap LC, et al. Virological and Social Outcomes of HIV-Infected Adolescents and Young Adults in The Netherlands Before and After Transition to Adult Care. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(8):1105-12.
18. Cuéllar-Flores I, Saínz T, Velo C, González-Tomé MI, García-Navarro C, Fernández-Mcphee C, et al. Impact of HIV on the health-related quality of life in youth with perinatally acquired HIV. World Journal of Pediatrics. 2019;15(5):492-8.
19. Senftleben UP, Sibyl. Wie leben Kinder und Jugendliche mit HIV? Verfügbar unter: https://www.hivandmore.de/archiv/2019-3/wie-leben-kinder-und-jugendliche-mit-hiv.shtml. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
20. Perger T DM, Foster C, et al. Impact of HIV-Related Stigma on Antiretroviral Therapy Adherence, Engagement and Retention in HIV Care, and Transition to Adult HIV Care in Pediatric and Young Adult Populations Living With HIV: A Literature Review. 2024.
21. Funck-Brentano I, Assoumou L, Veber F, Moshous D, Frange P, Blanche S. Resilience and Life Expectations of Perinatally HIV-1 Infected Adolescents in France. Open AIDS J. 2016;10:209-24.
22. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2022/23. Verfügbar unter: https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2020/11/HIV2022-23_online.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.

23. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (2024). Verfügbar unter: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
24. Boretzki J, Wolf E, Wiese C, Noe S, Balogh A, Meurer A, et al. Highly specific reasons for nonadherence to antiretroviral therapy: results from the German adherence study. Patient Prefer Adherence. 2017;11:1897-906.
25. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (2019). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
26. Silva ACDOE, Reis RK, Nogueira JA, Gir E. Quality of life, clinical characteristics and treatment adherence of people living with HIV/AIDS. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2014;22(6):994-1000.
27. Langebeek N, Sprenger H, Gisolf E, Reiss P, Sprangers M, Legrand J, et al. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. HIV Medicine. 2014;15(5):286-90.
28. Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. Evaluating the concordance of physician judgments and patient preferences on AIDS/HIV therapy - a Discrete Choice Experiment. Health Economics Review. 2013;3(1):30.
29. Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment. Health Economics Review. 2013;3(1):14.
30. Skwara P, Bociąga-Jasik M, Kalinowska-Nowak A, Sobczyk-Krupiarz I, Garlicki A. Adherence to single-tablet versus multiple-tablet regimens in the treatment of HIV infection—A questionnaire-based survey on patients satisfaction. HIV & AIDS Review. 2014;13(3):95-9.
31. Armstrong B, Chan DJ, Stewart MJ, Fagan D, Smith D. Single Tablet Regimen Usage and Efficacy in the Treatment of HIV Infection in Australia. AIDS Research and Treatment. 2015;2015:1-5.
32. Murray M, Dang N, Gallop K, Golics CJ, De Freitas H, Lloyd AJ. Evaluating Patient Preferences For Hiv Therapy: Results From A Discrete Choice Experiment In The Uk And Germany. Value in Health. 2014;17(3):A279.
33. Lowenthal E, Chapman J, Vaca M, Ward S, et al. IMPAACT 2017 Adolescent/Parent Experiences with LA Cabotegravir Plus Rilpivirine for HIV Treatment (Poster 0949). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (3-6 March 2024)2024.
34. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Full Cohort 1 and 2 Week 24 Report. 2023.
35. Lowenthal ED, Chapman J, Ohrenschall R, Calabrese K, Baltrusaitis K, Heckman B, et al. Acceptability and tolerability of long-acting injectable cabotegravir or rilpivirine in the first cohort of virologically suppressed adolescents living with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a secondary analysis of a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative dose-finding study. Lancet HIV. 2024;11(4):e222-e32.
36. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable

Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Week 48 Report. 2024.

37. Gaur AH, Capparelli EV, Calabrese K, Baltrusaitis K, Marzinke MA, McCoig C, et al. Safety and pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir or long-acting injectable rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative, dose-finding study. Lancet HIV. 2024;11(4):e211-e21.
38. Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): Heimenterale und heimparenterale Ernährung (2024). Verfügbar unter: https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/S3-Leitlinien/07a_Leitlinie_DGEM_Online-PDF_watermarked.pdf. Zugriffsdatum: 19.12.2024.