



## **(21278/21279) VOCABRIA und (21280) REKAMBYS, ViiV Healthcare GmbH und Janssen-Cilag AG**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2022**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

VOCABRIA und REKAMBYS wurde von Swissmedic per 8. Oktober 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

##### *VOCABRIA, Tabl*

„VOCABRIA Tabletten sind in Kombination mit Rilpivirin Tabletten zur kurzfristigen Behandlung (siehe Abschnitt Dosierung und Anwendung) von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen indiziert, die seit mindestens 6 Monaten unter einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert (HIV-1 RNA <50 Kopien/ml) sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen sowie in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen mit Wirkstoffen aus der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen.

Die Behandlung dient als

- orale Einleitungsbehandlung, um vor Therapiebeginn mit langwirksamen VOCABRIA-Injektionen die Verträglichkeit von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin Tabletten zu testen, oder
- orale Überbrückungsbehandlung für Erwachsene, die geplante VOCABRIA-Injektionen versäumen werden.“

##### *VOCABRIA, Inj Susp*

„VOCABRIA Injektionen sind in Kombination mit Rilpivirin-Injektionen zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen indiziert, die seit mindestens 6 Monaten vor Umstellung auf die Cabotegravir-Rilpivirin-Kombination unter einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert (HIV-1 RNA <50 Kopien/ml) sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen sowie in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen mit Wirkstoffen aus der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen (siehe Abschnitt Klinische Wirksamkeit).“

##### *REKAMBYS, Inj Susp*

„REKAMBYS ist in Kombination mit Cabotegravir zur Injektion für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immunschwächevirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen indiziert, die seit mindestens 6 Monaten vor Umstellung auf die Rilpivirin-Cabotegravir-Kombination unter einer stabilen anti-retroviralen Therapie virologisch supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen sowie in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen mit Wirkstoffen aus der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

### Wirkmechanismus

Cabotegravir (VOCABRIA): Cabotegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INI, INSTI) und hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Rilpivirin (REKAMBYS): Rilpivirin ist ein Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) und hemmt das Enzym Reverse Transkriptase, welches die virale RNA in DNA umschreibt. Rilpivirin bindet nicht-kompetitiv nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside an die Reverse Transkriptase von HIV-1, wodurch die Bindungsstelle blockiert wird.

Die beiden Wirkstoffe sind in Kombination zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer HIV-1 Infektion vorgesehen, welche eine stabile virologische Supprimierung unter antiretroviraler Kombinationstherapie aufweisen und keine bekannten Resistenzen oder Therapieversagen gegenüber NNRTI oder INSTI haben.

### Bisher in dieser Indikation eingesetzte Arzneimitteltherapien/Standardtherapien:

Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons (gem. der European AIDS Clinical Society (EACS) Leitline, Version 10.0, November 2019)

Definition von virologisch unterdrückt: *Clinical trials exploring switching strategies have generally defined suppression as an HIV-VL < 50 copies/mL for at least 6 months.*

### *Dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses:*

DTG + RPV

3TC + DTG

3TC + DRV/b

3TC + ATV/b

### *Dual therapy options supported only by small trials*

DRV/b+ RPV

DRV/b+ DTG

*In persons with suppression of HIV-VL < 50 copies/mL for the past 6 months*

*these dual therapy strategies should only be given if there is*

*a) no historical resistance and*

*b) absence of chronic HBV co-infection*

### **Studie 1 – FLAIR (NCT02938520)**

**Orkin et al., Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection, N Engl J Med 2020;382:1124-35.**

#### Design

Randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, offene Parallelgruppen, Phase-III-Studie zum Nachweis der Nichtunterlegenheit an 629 Patienten.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre
- **ART-naiv** (Induktionstherapie VOR Studienbeginn)
- Bei Vorbehandlung: Plasma HIV-1 RNA-Level ≥ 1000 Kopien/ml
- Bei Randomisierung: Plasma HIV-1 RNA-Level < 50 Kopien/ml

Relevante Ausschlusskriterien

- CDC Stage 3 Erkrankung
- mäßige bis schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion oder instabile Lebererkrankung, Leberzirrhose
- Nachweis einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

#### Intervention

Vorbehandlung: Die Patienten erhielten über 20 Wochen eine Behandlung unter Beteiligung von

## Dolutegravir

- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (1 x tgl 50mg/600 mg/300 mg) oder
- Dolutegravir plus 2 andere nukleosidische Reverse Transkriptase-Hemmer (bei HLA-B\*5701-positiven Personen oder bei Nebenwirkungen)

## Invervention: 1:1 Randomisierung

- Cabotegravir + Rilpivirin (CAB + RPV)
  - orale Einleitungsbehandlung (mind. 28 Tage, max. 77 Tage): 1 x täglich 1 Tablette Cabotegravir 30 mg + 1 x täglich 1 Tablette Rilpivirin 25 mg
  - Injektionstherapie/Erhaltungstherapie (bis zu 96 Wochen):
    - Cabotegravir-Injektion: 1.Monat 600 mg, dann 400 mg monatlich
    - Rilpivirin-Injektion: 1. Monat 900 mg, dann 600 mg monatlich
- weiterhin die aktuelle antiretrovirale CAR (current antiretroviral regimen)

Bei 629 Teilnehmern wurde eine orale Induktionstherapie eingeleitet; 63 dieser Teilnehmer schieden vor der Randomisierung aus der Studie aus, in erster Linie wegen mangelnder Wirksamkeit, und die verbleibenden 566 Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip einer Behandlung in der Erhaltungsphase zugewiesen.

## Primärer Endpunkt

Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-1 RNA Level<sup>1</sup> ≥ 50 Kopien/ml in Woche 48.

Es konnte die Nicht-Unterlegenheit von CAB + RPV gegenüber CAR aufgezeigt werden. Die Behandlungsunterschiede blieben auch über die Ausgangsmerkmale (Anzahl CD4+, Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft) der Patienten hinweg nicht klinisch bedeutsam.

FLAIR	CAB + RPV N = 283 N (%)	CAR N = 283 N (%)
<b>HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml, n (%)</b>	6 (2.1)	7 (2.5)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI) <sup>2</sup>	-0.4 (-2.8; 2.1)	

## Sekundäre Endpunkte

### Relevante sekundäre Endpunkte

- Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-1 RNA Level < 50 Kopien/ml in Woche 48
- HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQc) Score

Es konnte die Nicht-unterlegenheit von CAB + RPV gegenüber CAR bzgl. dem Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml aufgezeigt werden. Der HIVTSQc-Score war unter CAB + RPV signifikant höher.

FLAIR Woche 48	CAB + RPV N = 283 N (%)	CAR N = 283 N (%)
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml, n (%)</b>	265 (93.6)	264 (93.3)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI) <sup>3</sup>	0.4 (-3.7; 4.5)	

FLAIR Woche 48	CAB + RPV N = 263 Mean (SE)	CAR N = 266 Mean (SE)
<b>HIVTSQc-Score (0 – 66 Pkte)</b>	29.6 (0.49)	25.5 (0.48)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI)	4.1 (2.8; 5.5) p < 0.001	

<sup>1</sup> FDA snapshot algorithm

<sup>2</sup> adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

<sup>3</sup> adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

Bemerkung BAG: Soweit dem BAG bekannt, wurde bisher kein Minimal Clinically Important Difference (MCID) für HIVTSQc definiert.

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Unerwünschte Ereignisse während der Erhaltungstherapie (Injektionstherapie): Abgesehen von der Reaktion an der Injektionsstelle wurde keine Häufung von unerwünschten Nebenwirkungen unter CAB + RPV festgestellt. Reaktionen an der Injektionsstelle, vor allem Schmerzen, traten häufig auf, aber die Häufigkeit sank im Verlauf der Studie von 71 % auf 20 %.

Unter CAB + RPV erlebten mehr Patienten unerwünschte Ereignisse.

FLAIR Erhaltungstherapie	CAB + RPV N = 283 N (%)	CAR N = 283 N (%)
Jedes unerwünschte Ereignis	267 (94)	225 (80)
Jedes unerwünschte Ereignis, <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	246 (87)	225 (80)
Unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$	31 (11)	11 (4)
Unerwünschte Ereignisse vom Grad $\geq 3$ , <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	22 (8)	11 (4)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Ausstieg aus der Studie führten	9 (3)	4 (1)
Schwerwiegende Nebenwirkungen	18 (6)	12 (4)
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse	236 (83)	28 (10)
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse, <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	79 (28)	28 (10)
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$	14 (5)	0
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$ , <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (1)	0

#### **Studie 2 – ATLAS (NCT02951052)**

**Swindells et al., Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression, N Engl J Med 2020;382:1112-23.**

#### Design

Randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, offene Parallelgruppenstudie, Phase-III-Studie zum Nachweis der Nichtunterlegenheit an 616 Patienten.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- $\geq 18$  Jahre
- **ART-erfahren** (mind. 6 Monate virologisch supprimiert)
- HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml bei Screening

Relevante Ausschlusskriterien

- CDC Stage 3 Erkrankung
- instabile Lebererkrankung, Leberzirrhose
- Nachweis einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

#### Intervention

1:1 Randomisierung<sup>4</sup>

- Cabotegravir + Rilpivirin (CAB + RPV)
  - orale Einleitungsbehandlung (mind. 28 Tage, max. 73 Tage): 1 x täglich 1 Tablette Cabotegravir 30 mg + 1 x täglich 1 Tablette Rilpivirin 25 mg
  - Injektionstherapie/Erhaltungstherapie (44 Wochen):
    - Cabotegravir-Injektion: 1.Monat 600 mg, dann 400 mg monatlich
    - Rilpivirin-Injektion: 1. Monat 900 mg, dann 600 mg monatlich

<sup>4</sup> Die Randomisierung war stratifiziert nach der Klasse des dritten Wirkstoffs im antiretroviralen Basisregimes (PI, INSTI oder NNRTI)

- weiterhin die aktuelle antiretrovirale Therapie (Anteil an Patienten unter spezifischer Vorbehandlung: CAB + RPV vs. CAR)
  - PI + NRTIs (17% vs. 18%)
  - NNRTI + NRTIs (50% vs. 50%)
  - INSTI + NRTIs (33% vs. 32%)

### Primärer Endpunkt

Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-1 RNA Level<sup>5</sup>  $\geq$  50 Kopien/ml in Woche 48.

Es konnte die Nicht-Unterlegenheit von CAB + RPV gegenüber CAR aufgezeigt werden. Die Behandlungsunterschiede blieben auch über die Ausgangsmerkmale (Anzahl CD4+, Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft) der Patienten hinweg nicht klinisch bedeutsam.

ATLAS Woche 48	CAB + RPV N = 308 N (%)	CAR N = 308 N (%)
HIV-1-RNA $\geq$ 50 Kopien/ml, n (%)	5 (1.6)	3 (1.0)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI) <sup>6</sup>	0.7 (-1.2; 2.5)	

### Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte

- Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-1 RNA Level  $<$  50 Kopien/ml in Woche 48
- HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQc) Score

Es konnte die Nicht-Unterlegenheit von CAB + RPV gegenüber CAR bzgl. dem Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA  $<$  50 Kopien/ml aufgezeigt werden. Der HIVTSQc-Score<sup>7</sup> war unter CAB + RPV höher.

ATLAS Woche 48	CAB + RPV N = 308 N (%)	CAR N = 308 N (%)
HIV-1-RNA $<$ 50 Kopien/ml, n (%)	285 (92.5)	294 (95.5)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI) <sup>8</sup>	-3.0 (-6.7; 0.7)	

ATLAS	CAB + RPV N = 300 Mean (SE)	CAR N = 294 Mean (SE)
HIVTSQc-Score (0 – 66 Pkte)	61.31 (6.63)	56.03 (9.83)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI)	5.68 (4.37; 6.98) p $<$ 0.1	

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Postbaseline Adverse Events: In der Erhaltungsphase berichteten 95% der Teilnehmer in der Gruppe mit der CAB + RPB und 71% der Teilnehmer in der Gruppe mit CAR über mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren hauptsächlich auf Reaktionen an der Injektionsstelle zurückzuführen, welche bei 83% der Patienten unter CAB + RPV auftraten. Andere arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse, die in erster Linie von leichtem oder mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder 2) waren, traten bei der langwirksamen Therapie häufiger auf (29%) als bei der oralen Therapie (3%).

<sup>5</sup> FDA snapshot algorithm

<sup>6</sup> adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

<sup>7</sup> Skala von 0 – 66 (mit zunehmender Punktezah steigt die Zufriedenheit)

<sup>8</sup> adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

Unter CAB + RPV erlebten mehr Patienten unerwünschte Ereignisse.

ATLAS Erhaltungstherapie	CAB + RPV N = 308 N (%)	CAR N = 308 N (%)
Jedes unerwünschte Ereignis	294 (95)	220 (71)
Jedes unerwünschte Ereignis, <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	264 (86)	220 (71)
Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4	35 (11)	23 (7)
Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4, <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	25 (8)	23 (7)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Ausstieg aus der Studie führten	14 (5)	5 (2)
Schwerwiegende Nebenwirkungen	13 (4)	14 (5)
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse	255 (83)	8 (3)
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse, <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	88 (29)	8 (3)
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$	14 (5)	1 (<1)
Arzneimittelbezogene unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$ , <b>ausser</b> Reaktionen an der Injektionsstelle	4 (1)	1 (<1)

### Studie 3 – ATLAS-2M (NCT03299049)

Overton et al., Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study, Lancet. 2021 Dec 19;396(10267):1994-2005.

#### Design

Randomisierte, multizentrische, parallele, offene Nichtunterlegenheitsstudie der Phase IIIb an 1045 Patienten.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- $\geq 18$  Jahre
- HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml bei Screening
- **Ununterbrochen unter ART seit 6 Monate** oder unter des CAB + RPV Regime (Q4W) der ATLAS-Studie (Studie 2, 96-Wochen ATLAS)

Relevante Ausschlusskriterien

- CDC Stage 3 Erkrankung
- instabile Lebererkrankung, Leberzirrhose
- Nachweis einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV)

#### Intervention

Randomisierung 1:1

- Q4W CAB + RPV
  - Cabotegravir-Injektion: 1.Monat 600 mg, dann 400 mg monatlich
  - Rilpivirin-Injektion: 1. Monat 900 mg, dann 600 mg monatlich
- Q8W CAB + RPV
  - Cabotegravir-Injektion: Monat 1, 2 und 4 600 mg, dann 600 mg alle 2 Monate
  - Rilpivirin-Injektion: Monate 1, 2 und 4 900 mg, dann 900 mg alle 2 Monate

Teilnehmer, die zur Baseline noch keine CAB + RPV Behandlung erhalten hatten, erhielten eine orale Einleitungsphase bestehend aus einer 30 mg Vocabria-Tablette plus einer 25 mg Rilpivirin-Tablette täglich für mindestens 4 Wochen. Teilnehmer unter CAP + RPV erhielten keine erneute Therapieeinleitung.

Die Randomisierung wurde entsprechend stratifiziert.

## Primärer Endpunkt

Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-1 RNA Level<sup>9</sup>  $\geq 50$  Kopien/ml in Woche 48.

Es konnte die Nicht-Unterlegenheit von Q8W gegenüber Q4W aufgezeigt werden. Die Behandlungsunterschiede blieben auch über die Ausgangsmerkmale (Anzahl CD4+, Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft) der Patienten hinweg nicht klinisch bedeutsam.

ATLAS-2M Woche 48	Q8W N = 522 N (%)	Q4W N = 523 N (%)
HIV-1-RNA $\geq 50$ Kopien/ml, n (%)	9 (1.7)	5 (1.0)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI) <sup>10</sup>	0.8 (-0.6; 2.2)	

## Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte

- Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-1 RNA Level  $< 50$  Kopien/ml in Woche 48

ATLAS-2M Woche 48	Q8W N = 522 N (%)	Q4W N = 523 N (%)
HIV-1-RNA $< 50$ Kopien/ml, n (%)	492 (94.3)	489 (93.5)
Behandlungsunterschied in % (95%-KI) <sup>11</sup>	0.8 (-2.1; 3.7)	

## Sicherheitsrelevante Aspekte

ATLAS-2M Erhaltungstherapie	Q8W N = 522 N (%)	Q4W N = 523 N (%)
Jedes unerwünschte Ereignis	473 (91)	482 (92)
Jedes unerwünschte Ereignis, ausser Reaktionen an der Injektionsstelle	403 (77)	441 (84)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	27 (5)	19 (4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, ausser Reaktionen an der Injektionsstelle	26 (5)	19 (4)
Unerwünschte arzneimittelbezogene Ereignisse, die zum Ausstieg aus der Studie führten	8 (2)	11 (2)

## Sicherheit / Verträglichkeit

### Sicherheit und Verträglichkeit aus oben genannten Studien

Die am häufigsten berichteten UAW aus den Studien mit monatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bei bis zu 84% der Patienten), Kopfschmerzen (bei bis zu 12% der Patienten) und Pyrexie (10% der Patienten). Die am häufigsten berichteten UAWs aus der Studie ATLAS-2M mit Dosierung alle 2 Monate waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76% der Patienten), Kopfschmerzen (7% der Patienten) und Pyrexie (7% der Patienten).

CAB + RPV vs. CAR: Das Auftreten jeglicher unerwünschter Ereignisse und arzneimittelbezogener unerwünschter Ereigniss war unter CAB + RPV häufiger zu beobachten als unter CAR.

Q8W vs. Q4W: Unerwünschte Ereignisse (exkl. Reaktionen an der Injektionsstelle) trat bei Q4W leicht häufiger auf. Die Häufigkeit der restlichen Ereignisse war in etwa vergleichbar.

### Kombinationstherapie Cabotegravir plus Rilpivirin - Sicherheit und Verträglichkeit gemäss Fachinformation (nicht genehmigte FI)

Häufige und sehr häufige UAW gemäss Fachinformationen sind folgende: Gewicht erhöht, Depression, Angstzustände, Abnormes Träumen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall, Lipase erhöht (Grad 3-4), Ausschlag,

<sup>9</sup> FDA snapshot algorithm

<sup>10</sup> adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

<sup>11</sup> adjustiert nach Baseline-Stratifizierungsfaktoren.

Myalgie, Creatinin-phosphokinase erhöht (Grad 3-4), Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Erschöpfung, Kraftlosigkeit, Unwohlsein.

## **Medizinische Leitlinien**

EACS Guidelines, Version 10.1, October 2020

### **Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons (s.15)**

*Clinical trials exploring switching strategies have generally defined suppression as an HIV-VL < 50 copies/mL for at least 6 months. [...] The objectives of treatment modification should be to eliminate or improve adverse events, facilitate adequate treatment of comorbid conditions, and improve quality of life. The primary concern when switching should be to sustain and not to jeopardize virological suppression. In persons without prior virological failures and no archived resistance, switching regimens entail a low risk of subsequent failure if clinicians select one of the recommended combinations for first-line therapy. The majority of clinical trials showing non-inferiority of the new regimen after the switch have actively excluded persons with prior virological failures and historical resistance. [...]*

### **Dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses:**

DTG + RPV (dolutegravir + rilpivirine)

3TC + DTG (lamivudine + dolutegravir)

3TC + DRV/b (lamivudine + darunavir, pharmacologically boosted with cobicistat or ritonavir)

3TC + ATV/b (lamivudine + atazanavir, pharmacologically boosted with cobicistat or ritonavir)

*In clinical trials, these strategies have not been associated with more virological rebounds than triple therapy. There were a few cases of resistance development on DTG + RPV.*

### **Dual therapy options supported only by small trials:**

DRV/b+ RPV (darunavir, pharmacologically boosted with cobicistat or ritonavir + rilpivirine)

DRV/b+ DTG (darunavir, pharmacologically boosted with cobicistat or ritonavir + dolutegravir)

### **Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons:**

#### **Dual therapies**

*In persons with suppression of HIV-VL < 50 copies/mL for the past 6 months these dual therapy strategies should only be given if there is*

*a) no historical resistance and*

*b) HBV immunity or if non-immune concomitant HBV Vaccination*

*Dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses:*

DTG + RPV

XTC + DTG

XTC + DRV/b

#### **Long-acting CAB + RPV bi-monthly injections**

*In clinical trials, these strategies have not been associated with more virological rebounds than triple therapy. There were a few cases of resistance development on DTG + RPV and CAB + RPV*

DHHS (Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents) Guideline - Recommendations for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV

Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression (Last updated June 3, 2021; last reviewed June 3, 2021): *A long-acting ARV regimen, such as the combination of injectable **cabotegravir and rilpivirine**, is an optimization option for patients who are engaged with their health care, virologically suppressed on oral therapy for 3 to 6 months, and who agree to make the frequent clinic visits needed to receive the injectable drugs (AI).*



Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV, Management of the Treatment-Experienced Patient, Updated Jun. 03, 2021, Office of AIDS Research, National Institutes of Health

**Panel's Recommendation:** *The data from the ATLAS and FLAIR trials support that separate monthly ventrogluteal IM injections of CAB and RPV, after oral lead-in therapy, can be used to replace an existing oral ARV regimen in people with HIV with sustained viral suppression for 3 to 6 months (optimal duration is not defined), who have good adherence and engagement in care, no baseline resistance to either medication, no prior virologic failures; who do not have active or occult HBV infection (unless the patient also is receiving an HBV active regimen); who are not pregnant or planning on becoming pregnant; and who are not receiving medications with significant drug interactions with oral (during lead-in or bridging therapy) or injectable CAB or RPV (AI). **Practical Considerations When Using Long-Acting Injectable CAB and RPV:** Practical considerations regarding the feasibility of monthly IM administration of CAB and RPV deserve attention. Because the currently approved formulations are recommended to be administered only by a health care provider, the potential exists for strain on clinical systems, pharmacies, and patients. [...]*

Saag et al, Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel

*Monthly intramuscular injections of the long-acting combination of cabotegravir and rilpivirine (after a 4-week induction period with daily oral cabotegravir and rilpivirine) were noninferior at 48 weeks to remaining on a stable virologically suppressive regimen of either InSTI-based, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-based, or PI-based ART in individuals without prior virological failure or archived InSTI resistance mutations. Monthly injections of this regimen were also noninferior in treatment-naïve individuals who had viral suppression after 20 weeks of treatment with dolutegravir / abacavir / lamivudine. Rates of viral suppression approached 95% in both studies. Injection site reactions are common, are generally mild to moderate, and rarely result in treatment discontinuation. Most participants preferred the longacting injectable over their previous regimen.*

Wood et al., Switching antiretroviral therapy for adults with HIV-1 and a suppressed viral load, UpToDate, Literature review current through: Jun 2021.

**Oral versus injectable therapy** - *Several two-drug regimens are available for maintenance ART, including once-daily oral combination tablets (dolutegravir-rilpivirine and dolutegravir-lamivudine), as well as the first-ever extended-release, injectable regimen (cabotegravir-rilpivirine), which is administered intramuscularly every four weeks. In the United States, these regimens have been approved by the US Food and Drug Administration. The choice of regimen depends upon the patient's prior treatment history, the presence of concurrent conditions, the availability and preference for oral versus injectable therapy, and the risk of drug interactions. [...] If injectable therapy is being considered, it should be used with caution in patients who are not adherent with their ART regimen or medical visits since the patient may experience prolonged periods of subtherapeutic ART levels if doses are missed, which puts them at risk for developing virologic resistance. Injectable cabotegravir-rilpivirine for treatment of patients with HIV-1 (February 2021) – [...] In randomized trials, this regimen was able to maintain virologic suppression similar to standard oral regimens. Although many experienced mild or moderate injection site reactions, these rarely led to treatment discontinuation. Emerging evidence also supports the efficacy of cabotegravir-rilpivirine when administered at a higher dose every **eight weeks, but this interval is generally not recommended.***

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Studie 1: Nicht-Unterlegenheit des CAB + RPV Regime nach 48 Wochen gegenüber Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin oder Dolutegravir plus 2 andere nukleosidische Reverse Transkriptase-Hemmer (bei HLA-b\*5701-positiven Personen) bei virologisch vorselektierten Patienten.  
Studie 2: Nicht-Unterlegenheit des CAB + RPV Regime nach 48 Wochen gegenüber einer PI-, NNRTI- oder INSTI-basierten Therapie bei virologisch vorselektierten Patienten.  
Studie 3: Nicht-Unterlegenheit der Q8W gegenüber der Q4W Dosierung von CAB + RPV bei ART-erfahrenen Patienten.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Eine gepoolte Analyse der Studien FLAIR und ATLAS ergab die Nichtunterlegenheit von Cabotegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR hinsichtlich des Anteils an Patienten mit  $\geq 50$  Kopien/ml HIV-1-RNA im Plasma in Woche 48 (1.9% respektive 1.7%). In ATLAS-2M war Cabotegravir + Rilpivirin jeden 2. Monat verabreicht nicht-inferior gegenüber Cabotegravir + Rilpivirin monatlich verabreicht hinsichtlich des Anteils an Patienten mit  $\geq 50$  Kopien/ml HIV-1-RNA im Plasma in Woche 48 (1.7% respektive 1.0%).

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

##### Initialtherapie (oral)

Initialtherapie vor Injektionstherapie zur Testung der Verträglichkeit.

- Dauer: 28 Tage – 2 Monate
- Dosierung:
  - 1 x tgl. 30 mg Cabotegravir oral
  - 1 x tgl. 25 mg Rilpivirin oral

VOCABRIA (Cabotegravir) 30 mg Tabletten werden zu Packungen à 30 Stk angeboten. Rilpivirin Tabletten (EDURANT) befinden sich als Packung zu 30 Stk auf der SL. Damit reicht eine Packung VOCABRIA Tabl, 30 mg, 30 Stk für eine Initialtherapie von maximal 30 Tagen.

##### Erhaltungstherapie 2 monatlich (parenteral)

Erhaltungstherapie nach oraler Initialtherapie ab Monat 2.

- Dosierung Erstinjektion (Monat 2)
  - 600 mg Cabotegravir i.m.
  - 900 mg Rilpivirin i.m.
- Dosierung Zweitinjektion (Monat 3)
  - 600 mg Cabotegravir i.m.
  - 900 mg Rilpivirin i.m.
- Dosierung Dauertherapie (ab Monat 4)
  - 600 mg Cabotegravir i.m. Q8W
  - 900 mg Rilpivirin i.m. Q8W

VOCABRIA (Cabotegravir) Inj Sups wird in Packungen zu 1 x 600 mg angeboten und REKAMBYS (Rilpivirin) in Packungen zu 1 x 900 mg angeboten. Damit reicht eine Packung VOCABRIA und eine Packung REKAMBYS für die initialen Injektionen und für die Injektionen alle 2 Monate.

Bei der Q8W-Dosierung ist bei einer Anwendung gemäss Fachinformation nicht mit Verwurf zu rechnen.

##### Orale Überbrückungsbehandlung für Patienten, die die geplanten Injektionen versäumt haben

Orale Überbrückungsbehandlung und Wiederaufnahme der monatlichen Injektionen: Wenn eine Verzögerung um mehr als 7 Tage von einem Injektionstermin nicht zu vermeiden ist, können bis zu zwei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen durch die Einnahme von Cabotegravir Tabletten (30 mg einmal täglich) in Kombination mit Rilpivirin Tabletten (25 mg einmal täglich) ersetzt werden.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### Swissmedic: Vorbescheid Gutheissung VOCABRIA, Filmtabletten, 12.05.2021

Aspekte Clinical Review: „In unserer Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken zum eingereichten Gesuch“

##### Swissmedic: Vorbescheid Gutheissung VOCABRIA, Depot-Injektionssuspension, 12.05.2021

Aspekte Clinical Review: „In unserer Begutachtung eingereichter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken zum eingereichten Gesuch“

##### Swissmedic: Vorbescheid Gutheissung REKAMBYS, Depot-Injektionssuspension, 12.05.2021

Aspekte Clinical Review: „In unserer Begutachtung eingereicherter Dokumente und Stellungnahmen gibt es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken zum eingereichten Gesuch“

EMA – Assessment report Rekambys, 15 October 2020 EMA/CHMP/455298/2020

„While Rekambys, in combination with Vocabria LA, is not expected to answer an unmet medical need, it is proposed for convenience to remove the constraints of an oral daily administration of combined antiretroviral regimen. Moreover, this maintenance regimen is a NRTI-sparing regimen, with expectations that NRTI-associated long-term toxicities can be reduced or avoided.

Overall, it has been shown that the long-acting intramuscular injection regimen CAB + RPV LA is non-inferior to standard triple oral antiretroviral therapy. Virologic failure rates were low across studies (<2.2%), and HIV-1 viral load remained suppressed in the majority of subjects (>93%). The safety profile of Rekambys is, based on currently available information, favourable and in line with the known safety profile of the oral 25 mg tablet Edurant.

Due to the long-acting features of this regimen, it is important to evaluate tolerability to the regimen by using the oral components, before the injections are started. During the oral lead-in phase of the studies, only few subjects discontinued, which is reassuring.“ [...] ]

Although non-inferiority has been shown against standard triple oral antiretroviral therapy, it is noted that subjects with virologic failure had exposures of CAB and RPV that were on the low side, and **all virologic failures occurred in the first weeks of treatment before steady-state exposures were reached. This makes it uncertain whether the regimen, as currently proposed, is the most optimal to keep the virus suppressed during the initial months after initiation of CAB + RPV long-acting**, or whether there is some room for further improvement. In this respect, the results generated with the Q8W regimen are of interest. Based on currently available information, **it seems that the Q8W regimen resulted in a numerically higher number of subjects with virologic failure in the Q8W arms (n=10) vs. the Q4W arms (n=3) of LATTE-2 and ATLAS-2M combined, as well as a higher proportion of subjects with predicted below target levels in the Q8W vs the Q4W regimen in the LATTE-2 study.** As patients in real life may not be as strictly adherent to the visit schedule as the subjects enrolled in the clinical studies, there is some uncertainty regarding the performance of this regimen in clinical practice. Also, it should be awaited to what extent certain practical issues with the LA regimen for which recommendations are currently based on modelling and simulation data, such as the period that can be bridged using the oral components and when another initiation dose should be given rather than a continuation dose, can be confirmed to be effective in real life. [...] ]

Although there are some uncertainties regarding the use of the long-acting formulation of RPV in clinical practice, it has been shown that, if used according to the proposed SmPC, RPV LA together with CAB LA is able to keep HIV-1 viral load suppressed in the majority of patients (>93%) with low rates of virologic failure (<2.2%). As the safety profile of Rekambys is acceptable, it can be concluded that from a clinical perspective, the **balance of benefits and risks for Rekambys is positive**, provided adequate post-authorisation follow-up.

EMA – Assessment report Vocabria, 15 October 2020 EMA/586324/2020

Although there are some uncertainties regarding the use of the long-acting formulation of Vocabria in clinical practice, it has been shown that, if used according to the proposed SmPC, Vocabria LA together with RPV LA is able to keep HIV-1 viral load suppressed in the majority of patients (>93%) with low rates of virologic failure (<2.2%). As the safety profile of Vocabria is acceptable, it can be concluded that from a clinical perspective, the balance of benefits and risks for Vocabria is positive, provided adequate post-authorisation follow-up.

FDA - INTEGRATED REVIEW NDA 212887 and 212888 VOCABRIA (cabotegravir) tablets and CABENUVA (cabotegravir extended-release injectable suspension and rilpivirine extended-release injectable suspension)

With all factors considered, the benefits of an all-injectable two-drug regimen clearly outweigh the risks. CAB+RPV is the first all-injectable two-drug regimen to be approved as a complete regimen for HIV-1–infected, virologically suppressed adults to replace their current ARV regimen. The availability of CAB+RPV will offer patients and providers another safe and effective option to manage this complex chronic disease.

## Beurteilung ausländischer Institute

HAS – rilpivirine COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, 21 AVRIL 2021

Avis **favorable** au remboursement dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec le cabotégavir, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).

Avis **défavorable** au remboursement dans les autres populations.

[...]

**Pas de progrès** dans la prise en charge.

[...]

Lorsqu'une stratégie de switch (stratégie d'optimisation thérapeutique) est envisagée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/mL), considérant la population incluse et les résultats des études (FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M) démontrant la non-infériorité du passage d'une trithérapie conventionnelle à la bithérapie injectable à libération prolongée cabotégavir + rilpivirine, la Commission considère que la bithérapie injectable à libération prolongée VOCABRIA (cabotégavir) + REKAMBYS (rilpivirine) est une option thérapeutique uniquement chez les adultes sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm<sup>3</sup>, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et des INI.

TGA - Australian Public Assessment Report for Cabotegravir sodium and cabotegravir/rilpivirine, May 2021

Clinical evaluation summary conclusion: *The sponsor has submitted two pivotal multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority, Phase III studies that evaluated efficacy for the proposed indication for these submissions. The study design was similar between them. Both studies recruited a total of 1182 adults who were HIV-1 infected ART-naïve or with virological suppression of HIV-1 infection, and randomised them to either continuation of their ART, or monthly injections of cabotegravir + rilpivirine with a one month oral lead in period. The sample population was generally representative of the individuals in Australia who are likely to use cabotegravir + rilpivirine. The primary efficacy outcome of the proportion of participants with HIV-1 RNA  $\geq$  50 copies/mL in the ITT-E population demonstrated non inferiority in both studies. The same results were also seen in the PP population. When the results were pooled, the adjusted difference in proportions was 0.2% (95% CI 1.4 to 1.7%), and non-inferiority was convincingly demonstrated. In Study 201584, Study 201585, and the pooled analysis, the key secondary efficacy analyses demonstrated that cabotegravir + rilpivirine is non-inferior to abacavir/dolutegravir/lamivudine on the proportion of subjects having plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48 based on the Snapshot algorithm for the ITT-E population (pooled results: 93% for cabotegravir + rilpivirine and 94% for abacavir/dolutegravir/lamivudine, adjusted difference -1.4 (-4.1, 1.4)). Specifically, both studies and the pooled analysis established non-inferiority to comparator groups for this key secondary endpoint with a non-inferiority margin of -10%.*

### Two monthly schedule

*The sponsor has added details of two monthly dosing regimen throughout the PI in their response to the first round evaluation. This was based mainly on results observed in the Phase IIIb study (the ATLAS 2M trial) in which cabotegravir long-acting + rilpivirine long-acting administered Q8W demonstrated high efficacy through Week 48 and was non-inferior to the cabotegravir LA + rilpivirine LA administered Q4W in 1045 virologically suppressed HIV-1-infected adults. These results were already evaluated in the first round evaluation, and no new information was provided in the response to the first round evaluation. ATLAS 2M showed a notably higher incidence of CVF in the Q8W group: 8 of the 10 CVF cases were from the Q8W group. While the final data analysis has not yet occurred, all ATLAS-2M trial Week 96 (n = 1045) visits in the ongoing ATLAS-2M trial have been completed, one additional CVF occurred on the Q8W dosing arm at Week 88. Furthermore, it is important to note that majority of the CVF cases were observed in obese (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) and female subjects. Hence,*

*there is concern that suboptimal drug concentrations in these subgroups of patients may predispose them to higher risk of CVF.*

*The two monthly dosing regimen has not been directly compared with the current standard of care oral therapy and efficacy/ safety of the two monthly dosing regimen has only been compared with the one monthly dosing of cabotegravir + rilpivirine up to 48 weeks. The sponsor's response to the second round clinical evaluation has been reviewed for this dosing schedule. Based on the aforementioned reasons and review of the sponsor's response, initial approval is supported only for the one monthly maintenance schedule. The two monthly dosing schedule can be reviewed after accumulating data post-approval with respect to efficacy/safety balance and characterisation of patients suitable for two monthly dosing.*

*Health Canada has not approved the two monthly schedule.*

*The Advisory Committee is requested to comment on acceptability of two monthly injection schedule proposed by the sponsor (see 'Advisory Committee considerations' section, below).*

### **Medizinischer Bedarf**

Bei HIV-positiven Patienten wird unabhängig von der CD4+-Zellzahl immer eine ART empfohlen. Ziel der ART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich durch die ART erheblich verbessert, und die Infektiosität ist erheblich reduziert. Nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie mit einer dauerhaften Reduktion der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/ml kann Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Dabei ist die zuverlässige, lebenslange Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, Co-Infektionen und Komorbiditäten der Patienten sowie dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren. Durch die Erhöhung der Lebenserwartung von HIV infizierten Patienten in den letzten Jahren und die damit verbundene lebenslange Einnahme der Therapie steigt das Risiko einer Langzeittoxizität der ART.

Mit VOCABRIA + REKAMBYS steht, neben JULUCA (DTG + RPV), DOVATO (DTG + 3TC) und KIVEXA (ABC + 3TC) eine weitere 2-Wirkstoff-Kombination (keine fixe Kombination im Gegensatz zu JULUCA/DOVATO/KIVEXA) zur Therapie von HIV-positiven Patienten zur Verfügung.

Die zweimonatliche Verabreichung kann bei Patienten mit schlechter Therapie-Adhärenz gegenüber einer täglichen Einnahme von Vorteil sein. Das Arzneimittel muss intramuskulär in den Gesässmuskel durch eine medizinische Fachperson verabreicht werden. Dies führt zu einem erhöhten Aufwand für den Patienten (Besuch einer entsprechenden Institution) sowie zu erhöhten Kosten durch den Arztbesuch. Die Kombination VOCABRIA + REKAMBYS zeigt im Vergleich zu den bisherigen Therapieregimen keinen Zusatznutzen.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist gegeben. Dieser ist jedoch bereits durch die bisherigen oralen HIV-1 Arzneimittel abgedeckt. Im Vergleich zu den bisher vergüteten Präparaten muss VOCABRIA/REKAMBYS nicht täglich oral verabreicht werden, sondern kann monatlich oder 2-monatlich parenteral verabreicht werden. Die Verabreichung muss durch medizinische Fachpersonen erfolgen. Es kann nicht abgeschätzt werden, welchen Platz VOCABRIA/REKAMBYS in der Therapie der HIV-1 relativ zu den Bisherigen einnehmen wird. Bei vergleichbaren Kosten zu den bisherigen Therapiemöglichkeiten ist, aufgrund der Injektion, mit Mehrkosten zu rechnen.

Mit VOCABRIA Tabletten, 30 mg, 30 Stk (inkl. EDURANT) ist die erforderliche Packungsgrösse und Dosisstärke zur Einleitung der Behandlung vorhanden. Mit VOCABRIA Inj Susp, 600 mg, Durchstf 3 ml und REKAMBYS Inj Susp, 900 mg Durchstf 3 ml sind die erforderlichen Packungsgrössen und Dosisstärken für die 2-monatliche Verabreichung vorhanden.

Für die monatliche Applikation stehen keine anderen Dosisstärken zu Verfügung. Aufgrund der unterschiedlichen Dosierung der monatlichen und 2-monatlichen Verabreichung entsteht bei der monatlichen Verabreichung jeweils ein Verwurf (in der Dauertherapie). Die ZulassungsinhaberIn beantragt

nur die Aufnahme des 2-monatlichen Dosierungsintervall. Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit der 2-monatlichen Dosierung ohne die monatliche Dosierung als erfüllt. Die angebotenen Packungen (inkl. EDURANT) werden als in dieser Indikation als zweckmässig betrachtet.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- unter Berücksichtigung der 2-monatlichen Dosierung,
- aufgrund des folgenden TQV für VOCABRIA, Inj Susp, 600 mg, Durchstf 3 ml; VOCABRIA, Tabl, 30 mg, 30 Stk; REKAMBYS, Inj Susp, 900 mg, Durchstf 3 ml:

Das BAG führt den TQV von VOCABRIA & REKAMBYS gemäss dem Rundscheiben „Überprüfung der Aufnahmebedingungen alle drei Jahre im Jahr 2022 / Aufnahme von Arzneimitteln zur Behandlung von Geburtsgebrechen in die Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) und Spezialitätenliste (SL)“ vom 10. Dezember 2021 durch. Der TQV von Kombinationspräparaten wird gem. den Ausführungen des Rundschreibens wie folgt durchgeführt, falls keine entsprechenden Monopräparate (gleiche Wirkstoffe) in der SL gelistet sind: „Sind keine entsprechenden Monopräparate in der SL gelistet, kann ein TQV mit anderen Kombinationspräparaten zur Behandlung derselben Krankheit oder mit Monopräparaten, die bezüglich ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind, durchgeführt werden. Ausnahmsweise kann auch mit anderen Kombinationspräparaten verglichen werden, wenn diese eine Therapiealternative darstellen und deutlich günstiger sind als die Kombination der Monopräparate.“

VOCABRIA & REKAMBYS sind laut Zulassung zwingend in Kombination anzuwenden und werden vom BAG daher als Kombinationspräparate erachtet. Kombinationspräparate werden als Summe der Wirkstoffe berechnet, falls diese als Monopräparate in der SL aufgeführt sind. Da nicht alle Wirkstoffe als Monopräparate in der SL aufgeführt sind, wird der TQV vorliegend mit anderen Kombinationspräparaten gemacht. Als TQV-Referenzpräparat kommt aus Sicht des BAG einzig Juluca in Frage.

Das BAG berücksichtigt aufgrund der Einleitungsphasen (oral wie parenteral) die mittleren Kosten berechnet über 5 Jahre (1'825 Tage). Für die orale Einleitungstherapie werden ganze Packungen berücksichtigt. Bei der Injektionstherapie werden pro Verabreichung ebenfalls ganze Vials berücksichtigt. Für die Erhaltungstherapie wird der Teil der Therapie, welche über die 5 Jahre hinausgeht in der Berechnung berücksichtigt im Form von Teilmengen. Die orale Einleitungsphase beträgt mind. 28 Tage, bzw. max. 2 Monate (60 Tage)<sup>12</sup>. Dies entspricht einer mittleren Dauer für die orale Einleitungsphase von 44 Tagen und je 1 - 2 Packungen à 30 Tabletten (im Schnitt 1.5 Packungen).

##### Orale Einleitungstherapie

Die Kosten für 30 Tage Therapie unter JULUCA betragen Fr. 855.65. Im Zeitraum von 44 Tagen werden 1.5 Packungen EDURANT und REKAMBYS benötigt. Dies entspricht je 1 Packung pro 29.33 Tage. Daraus resultiert für einen Zeitraum von 29.33 Tagen ein TQV-Preis für je beide Packungen von Fr. 836.64.

---

<sup>12</sup> Das BAG berücksichtigt i.d.R. für 1 Monat 30.41666 Tage. Da es jedoch als unwahrscheinlich angesehen wird, dass für die Einleitungsphase mehr als 2 Packungen Tabletten à 30 Stk verwendet werden, werden hier maximal 60 Tage berücksichtigt.

<b>Orale Therapie Einleitungstherapie</b>				
<b>Präparat (Wirkstoff)</b>	<b>Packungsgrösse / Dosisstärke</b>	<b>FAP [Fr.]</b>	<b>Dosierung</b>	<b>MTK [Fr.]</b>
Juluca (Dolutegravir / Rilpivirin)	30 Stk / 50 mg/ 25 mg	855.65	1 x tgl 1 Tablette	867.53
<b>TQV-Niveau pro 30 Tage</b>				<b>855.65</b>
<b>TQV-Niveau pro 29.33 Tage (Pro Packung VOCABRIA + EDURANT)</b>				<b>836.64</b>
<b>TQV-Preis (FAP) für 1 Pack EDURANT</b>				<b>292.74</b>
<b>TQV-Preis (FAP) für 1 Pack VOCABRIA</b>				<b>543.90</b>

Unter Berücksichtigung des Preises pro Packung EDURANT ergibt sich ein TQV-Preis für die Packung VOCABRIA Tabl, 30 mg, 30 Stk von **Fr. 543.90**.

Parenterale Dauertherapie (2 monatliche Applikation)

Für die parenterale Dauertherapie werden die Therapiekosten von VOCABRIA + REKAMBYS über einen Zeitraum von 5 Jahren (1'825 Tage) berücksichtigt. Die orale und die parenterale Einleitungsphase werden dabei mitberücksichtigt. Unter Abzug der durchschnittlich 44 Tage der Einleitungstherapie so-wie der Berücksichtigung der Überschneidung der parenteralen und der oralen Therapie von 1 Tag wer-den für einen Zeitraum von 1'782 Tagen 29.79 Packungen VOCABRIA und REKAMBYS und 59.40 Packungen JULUCA benötigt.

Daraus ergibt sich folgender TQV:

<b>Parenterale Therapie (2 monatliche Applikation)</b>				
<b>Präparat (Wirkstoff)</b>	<b>Packungsgrösse / Dosisstärke</b>	<b>FAP [Fr.]</b>	<b>Dosierung</b>	<b>MTK [Fr.]</b>
Juluca (Dolutegravir / Rilpivirin)	30 Stk / 50 mg/ 25 mg	855.65	1 x tgl 1 Tablette	867.53
<b>TQV-Niveau pro Tage</b>				<b>28.52</b>
<b>TQV-Niveau pro 1'782 Tage (VOCABRIA + REKAMBYS)</b>				<b>50'797.09</b>
<b>TQV-Preis (FAP) für 29.79 Pack VO-CABRIA + 29.79 Pack REKAMBYS</b>				<b>50'797.09</b>
<b>TQV-Preis (FAP) für 1 Pack VOCABRIA + 1 Pack REKAMBYS (Summe der beiden Präparate)</b>				<b>1'705.93</b>

Damit ergeben sich für die Kombination von 1 Packung REKAMBYS, Inj Susp, 900 mg, Durchstf 3 ml und 1 Packung VOCABRIA, Inj Susp, 600 mg, Durchstf 3 ml einen TQV-Preis von Fr. 1'705.93.

Die Aufteilung des TQV der parenteralen Therapie soll gem. Zulassungsinhaberin in einem ungefähren Verhältnis von 70/30 auf die Injektionslösungen erfolgen. Damit resultiert für (21278) VOCABRIA und (21280) REKAMBYS folgende TQV-Preise:

	TQV
VOCABRIA, Inj Susp, 600 mg, Durchstf 3 ml	Fr. 1'187.69
REKAMBYS, Inj Susp, 900 mg, Durchstf 3 ml	Fr. 518.24
<b>Summe</b>	<b>Fr. 1'705.93</b>

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 10. Februar 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
VOCABRIA, Inj Susp, 600 mg, Durchstf 3 ml	Fr. 1'308.58
VOCABRIA, Tabl, 30 mg, 30 Stk	Fr. 655.70
REKAMBYS, Inj Susp, 900 mg, Durchstf 3 ml	Fr. 584.62

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
VOCABRIA, Inj Susp, 600 mg, Durchstf 3 ml	Fr. 1'248.14	Fr. 1'430.40
VOCABRIA, Tabl, 30 mg, 30 Stk	Fr. 599.80	Fr. 704.95
REKAMBYS, Inj Susp, 900 mg, Durchstf 3 ml	Fr. 551.43	Fr. 649.45

- mit einer Limitierung:

Limitierung (21278) VOCABRIA, Inj Susp, 600 mg, Durchstf 3 ml

„VOCABRIA-Injektionen werden nur in Kombination mit Rilpivirin-Injektionen zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen vergütet, die seit mindestens 6 Monaten vor Umstellung auf die Cabotegravir-Rilpivirin-Kombination unter einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert (HIV-1 RNA <50 Kopien/ml) sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen sowie in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen mit Wirkstoffen aus der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen.“

Vergütet wird die Gabe alle 2 Monate (Einleitungs- und Folgetherapien).“

Limitierung (21279) VOCABRIA, Tabl, 30 mg, 30 Stk

„VOCABRIA Tabletten werden nur in Kombination mit Rilpivirin Tabletten zur kurzfristigen Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen vergütet, die seit mindestens 6 Monaten vor Umstellung auf die Cabotegravir-Rilpivirin-Kombination unter einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert (HIV-1 RNA <50 Kopien/ml) sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen sowie in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen mit Wirkstoffen aus der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen.“

VOCABRIA Tabletten werden vergütet zur oralen Einleitungsbehandlung, um vor Therapiebeginn mit langwirksamen Cabotegravir-Injektionen die Verträglichkeit von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin Tabletten zu testen oder als orale Überbrückungsbehandlung für Erwachsene die, die geplante Cabotegravir-Injektionen versäumen haben.“

Limitierung (21280) REKAMBYS, Inj Susp, 900 mg, Durchstf 3 ml

„REKAMBYS-Injektionen werden nur in Kombination mit Cabotegravir-Injektion zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen vergütet, die seit mindestens 6 Monaten vor Umstellung auf die Rilpivirin-Cabotegravir-Kombination unter einer stabilen antiretroviralen Therapie virologisch supprimiert (HIV-1 RNA <50 Kopien/ml) sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen sowie in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen mit Wirkstoffen aus der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen.“

Vergütet wird nur die Gabe alle 2 Monate (Einleitungs- und Folgetherapien).“

- ohne Auflagen,