

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF	9
Abbildung 2: Renaler Metabolismus von TDF	9
Abbildung 3: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF	10
Abbildung 4: Renaler Metabolismus von TAF	10
Abbildung 5: Einfluss des P-gp vermittelten Efflux auf die Absorption der P-gp Substrate TDF und TAF	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AZT	Zidovudin (Azidothymidin)
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance
d4T	Stavudin
dAMP/ dATP	Desoxyadenosinmonophosphat/ Desoxyadenosintriphosphat
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DP	Diphosphat
DRV	Darunavir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
MRP	Multidrug Resistance Protein
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OAT	Organischer Anionen-Transporter
P-gp	P-Glykoprotein

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
TAF	Tenofoviralfenamid
TAM	Thymin-Analoga-assoziierte Mutationen
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir

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:	Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Descovy®
ATC-Code:	J05AR17
ATC-Code=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
11727372	EU/1/16/1099/001	200 mg/ 10 mg	30 Tabletten
11727389	EU/1/16/1099/002	200 mg/ 10 mg	3 x 30 Tabletten
11727395	EU/1/16/1099/003	200 mg/ 25 mg	30 Tabletten
11727403	EU/1/16/1099/004	200 mg/ 25 mg	3 x 30 Tabletten

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.

Descovy[®] ist eine Fixkombination aus zwei nukleos(t)idalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Dem bereits etablierten Wirkstoff Emtricitabin (FTC) sowie dem neuen Wirkstoff Tenofoviralfenamid (TAF) [1]. TAF ist ein neuer NRTI mit distinkten Unterschieden zu den bereits verfügbaren Substanzen dieser Klasse.

Alle NRTI greifen an einer Schlüsselstelle im Replikationszyklus des Virus an: Zum Eintritt in die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zelle nutzt das humane Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) den auf der Oberfläche von 60% aller T-Lymphozyten exprimierten CD4-Rezeptor sowie (primär) die beiden Korezeptoren CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 und CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4; nach der Fusion mit der CD4-Zelle entleert das Virus seinen Kern in das Zytoplasma [2].

Vor Nutzung der zelleigenen Systeme zur Replikation muss das als Ribonukleinsäure (RNA) vorliegende virale Genom zunächst in Desoxyribonukleinsäure (DNA) umgeschrieben werden (reverse Transkription); die Umwandlung von viraler RNA in provirale DNA erfolgt mittels des viruseigenen Enzyms Reverse Transkriptase (RT) und stellt einen kritischen Schritt im viralen Replikationszyklus dar. Nach Integrase-vermittelter Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom erfolgt die Produktion neuer Viren. Dabei entstehen zunächst virale Makromoleküle, die von der viralen Protease und anderen zellulären Enzymen in Untereinheiten gespalten werden. Im weiteren Verlauf formen sich aus diesen verschiedenen Vorläufer-Proteinen unreife Virionen, die unter Mitnahme von Plasmamembran aus der Zelle austreten und nach ihrer Reifung weitere Zellen infizieren. NRTI werden nach intrazellulärer Phosphorylierung bei der reversen Transkription als „falsche Bausteine“ in die DNA-Kette eingebaut und führen durch den resultierenden Kettenabbruch dazu, dass das virale Genom nicht in das Wirtsgenom integriert wird und das Virus entsprechend nicht replizieren kann [2].

FTC wird durch zelluläre Enzyme zu FTC-Triphosphat phosphoryliert. FTC-Triphosphat hemmt die RT des HIV-1 kompetitiv und bewirkt auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch. FTC ist sowohl als Einzelsubstanz (Emtriva[®], Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code [ATC-Code] J05AF09) [3, 4] als auch in den Fixkombinationen Truvada[®] (FTC/

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tenofoviridisoproxil [TDF], ATC-Code J05AR03) [5], Atripla[®] (Efavirenz [EFV]/FTC/TDF, ATC-Code J05AR06) [6], Stribild[®] (Elvitegravir [EVG]/ Cobicistat [COBI]/FTC/TDF, ATC-Code JA05AR09) [7], Eviplera[®] (FTC/ Rilpivirin [RPV]/TDF, ATC-Code J05AR08) [8] und Genvoya[®] (EVG/COBI/FTC/TAF, ATC-Code JA05AR18) [9] zugelassen.

Als Nukleotidanalogon enthält Tenofovir (TFV) bereits eine Phosphatgruppe und muss intrazellulär nur mehr zu Tenofovir-Diphosphat (TFV-DP) phosphoryliert werden, das die viruseigene RT kompetitiv hemmt und durch den resultierenden Kettenabbruch die Replikation des Virus verhindert. Anders als FTC ist TFV nur unzureichend bioverfügbar und muss aufgrund dessen in Form von Prodrugs verabreicht werden. Das Prodrug TAF ist bereits in der Fixkombination Genvoya[®] (EVG/COBI/FTC/TAF, ATC-Code JA05AR18) [9] zugelassen.

TAF ist wie TDF¹ ein Prodrug von TFV, stellt jedoch eindeutig eine „new active substance“ im Sinne des Artikels 8(3) der Direktive 2001/83/EC dar, da die beiden Wirkstoffe deutliche Unterschiede sowohl im Hinblick auf ihre chemische Struktur als auch bezüglich ihres Metabolismus, des pharmakologischen und pharmakokinetischen Profils sowie konsekutiv ihrer klinischen Eigenschaften aufweisen. Entsprechend wurde TAF bereits im Zulassungsverfahren zu EVG/COBI/FTC/TAF der new active substance-Status zuerkannt: „Based on the CHMP review of data on the non-clinical and clinical properties of the active substance, the CHMP considers that tenofovir alafenamide which is a derivative of tenofovir disoproxil (both prodrugs of tenofovir) is qualified as a new active substance as it differs significantly in properties with regard to safety and efficacy from the previously authorised substance.“ und “Pursuant to Article 23(1) of Regulation No (EU) 726/2004, Genvoya (elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide) is included in the additional monitoring list as it contains a new active substance” [12]. Die distinkten Unterschiede in den klinischen Eigenschaften ergeben sich aus den pharmakologischen und pharmakokinetischen Unterschieden zwischen den beiden Prodrug-Molekülen TDF und TAF: Nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird der größte Teil des im Plasma instabilen Esters TDF rasch hydrolysiert. In die CD4-Zellen – die eigentlichen Zielzellen – wird primär nicht-hydrolysiertes TDF aufgenommen und durch zweifache Phosphorylierung in die aktive Form TFV-DP umgewandelt. TFV-DP blockiert schlussendlich das HIV-eigene Enzym RT, indem es anstelle des physiologischen Nukleosids in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut wird und als „falsches Substrat“ zum Strangabbruch führt (Abbildung 1).

¹ TDF ist ein etablierter Wirkstoff und ist sowohl als Einzelsubstanz (Viread[®], ATC-Code J05AF07) [10, 11] als auch in den Fixkombinationen Truvada[®] (FTC/TDF, ATC-Code J05AR03) [5], Atripla[®] (EFV/FTC/TDF, ATC-Code J05AR06) [6], Stribild[®] (EVG/COBI/FTCTDF, ATC-Code JA05AR09) [7] und Eviplera[®] (FTC/RPV/TDF, ATC-Code J05AR08) [8] zugelassen.

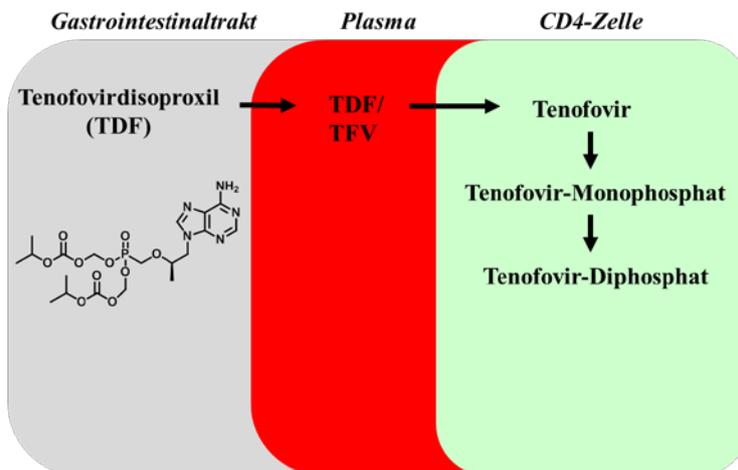


Abbildung 1: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF

(CD4=Cluster of Differentiation 4, TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir)

Das systemisch verfügbare, freie TFV wird aus dem Plasma über die basolateralen organischen Anionen-Transporter (OAT) OAT1 und OAT3 aktiv in die renalen Tubuluszellen aufgenommen. Die Sekretion in den Urin erfolgt über das Multidrug Resistance Protein (MRP) MRP4, eine apikale Effluxpumpe (Abbildung 2).

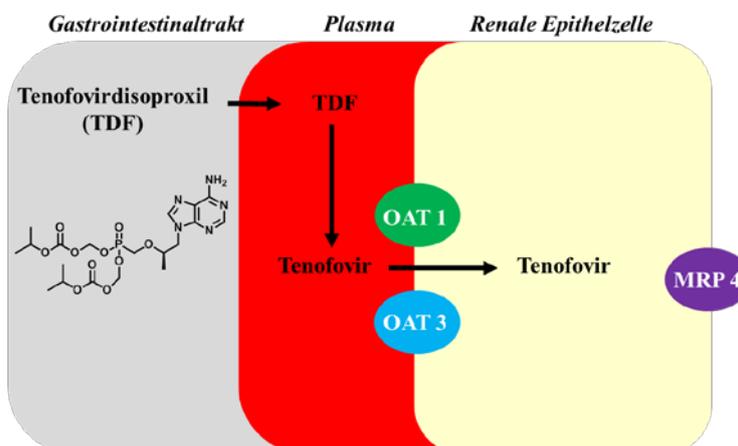


Abbildung 2: Renaler Metabolismus von TDF

(MRP=Multidrug Resistance Protein, OAT=Organischer Anionen-Transporter, TDF=Tenofoviridisoproxil)

Diese durch die aktive Aufnahme bedingte Akkumulation von TFV in den Tubuluszellen ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung – einer wesentlichen Nebenwirkung von TDF: Berichtet werden im Zusammenhang mit TDF primär Kreatinin-Erhöhungen, Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) [11]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten [13, 14]. Dabei ist die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht und der renale toxische Effekt von TFV ist nach Beendigung der Therapie meist reversibel [13].

Im Gegensatz zu TDF weist der neue Wirkstoff TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf [15] und wird nach unveränderter Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erst in den CD4-Zielzellen in TFV und konsekutiv TFV-DP umgewandelt [16] (Abbildung 3). Katalysiert wird diese Reaktion von der primär in Lymphozyten enthaltenen lysosomalen Protease Cathepsin A [17, 18].

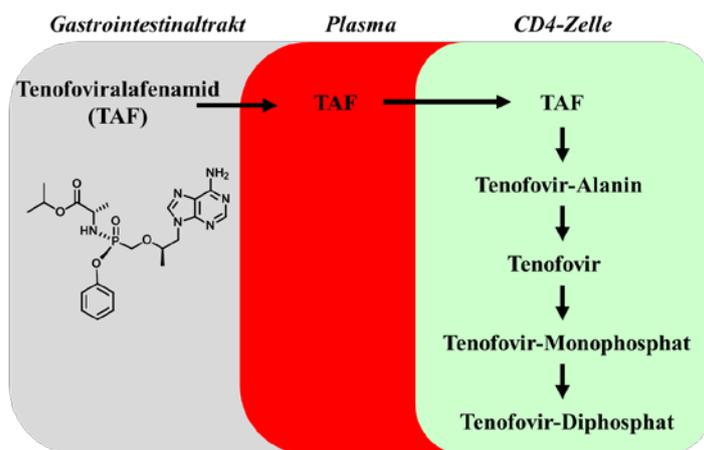


Abbildung 3: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF

(CD4=Cluster of Differentiation 4, TAF=Tenofoviralafenamid)

Anders als die freie Muttersubstanz TFV ist TAF kein Substrat für OAT1 und OAT3 und wird daher nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert (Abbildung 4). Eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint daher – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung von TAF im Vergleich zu TDF – unwahrscheinlich.

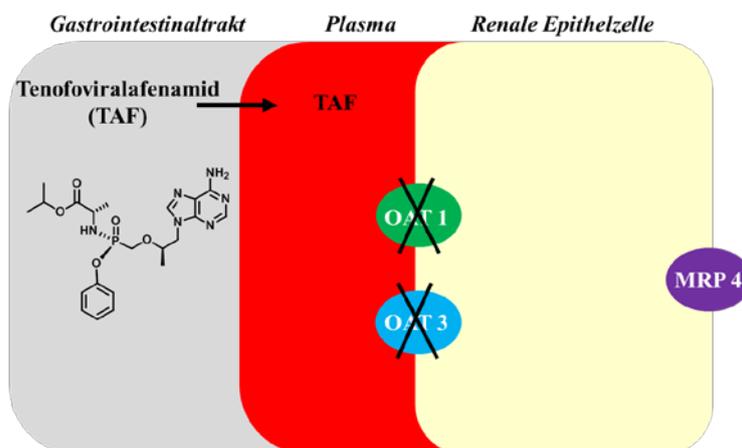


Abbildung 4: Renaler Metabolismus von TAF

(MRP=Multidrug Resistance Protein, OAT=Organischer Anionen-Transporter, TAF=Tenofoviralafenamid)

Zusammengefasst gelangt die Muttersubstanz TFV durch die spezifische, zielgerichtete Formulierung von TAF somit also primär direkt in die eigentlichen Zielzellen, nämlich die CD4-Zellen. Durch die fehlende Hydrolyse im Plasma und vorwiegend intrazelluläre Verstoffwechslung von TAF kommt es im Vergleich zu TDF zu einem zu höheren intrazellulären Spiegeln des aktiven Metaboliten TFV-DP in den CD4-Zellen, zum anderen zu niedrigeren Spiegeln von TFV im Plasma; entsprechend sind die systemischen Plasma-Spiegel nach Gabe von TAF um nahezu 90% geringer als nach Gabe von TDF, während die intrazellulären Spiegel in den Zielzellen nach Gabe von TAF um den Faktor 5-7 höher sind [19]. Das hat zum einen zur Folge, dass TAF aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften im Vergleich zu TDF ein – bei mindestens gleicher Wirksamkeit – deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf Niere und Knochen aufweist [15]. Dies ist sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Toxizitäten als auch auf HIV- und/oder altersassoziierte Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen von elementarer Bedeutung. Zum anderen erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten. Während bei TDF eine Dosierung von 245 mg eingesetzt wird, ist bei TAF eine Dosierung von 25 mg, respektive 10 mg² ausreichend. Auch die um den Faktor 10 geringere Substanzbelastung ist insbesondere bei einer lebenslangen Therapie ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

Den zwei unterschiedlichen Dosierungen von FTC/TAF im Gegensatz zu FTC/TDF liegt die Inhibition des intestinalen Efflux-Transporterproteins P-gp (P-Glykoprotein) durch die pharmakokinetischen Booster Ritonavir (RTV) und COBI zugrunde (Abbildung 5) [20-23]. Das an der apikalen Epithelmembran lokalisierte P-gp transportiert einen Teil des intestinal resorbierten TDF, respektive TAF, aktiv wieder aus der Intestinalzelle zurück in das Lumen; ein gewisser Teil der verabreichten Substanz gelangt also nicht in die CD4-Zielzellen. Die Hemmung von P-gp führt demzufolge dazu, dass intestinal aufgenommenes TDF oder TAF nicht wieder in das Lumen zurücksezerniert wird und infolgedessen mehr Substanz in die CD4-Zielzellen gelangt. Kombiniert mit geboosterten dritten Partnern ist die zur Erreichung der Zielkonzentration in den CD4-Zellen notwendige TAF-Dosierung also niedriger als in Kombination mit ungeboosterten Drittsubstanzen.

² in Kombination mit pharmakokinetischen Boostern

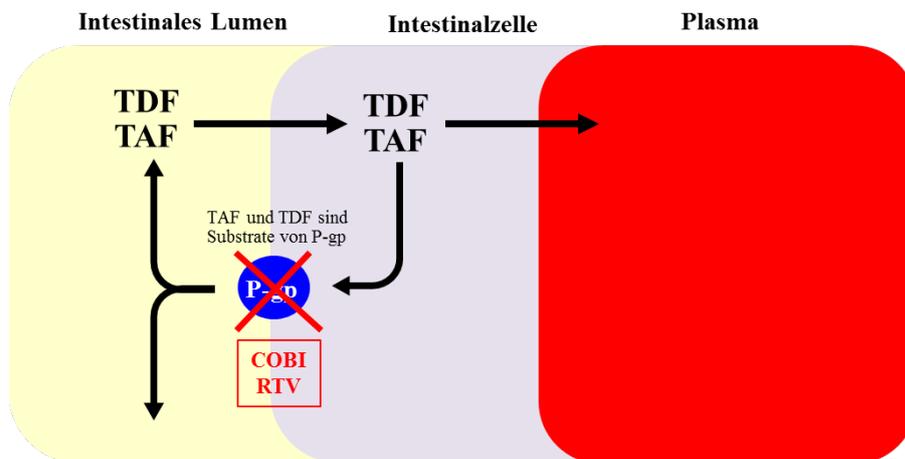


Abbildung 5: Einfluss des P-gp vermittelten Efflux auf die Absorption der P-gp Substrate TDF und TAF

(COBI=Cobicistat, P-gp=P-Glykoprotein, RTV=Ritonavir, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil)

Dem trägt die zusätzlich zu der 25 mg-Formulierung (FTC/TAF 200 mg/25 mg) zur Verfügung stehende 10 mg-Dosierung (FTC/TAF 200 mg/10 mg) Rechnung: Beim Einsatz in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (Boosterung mit RTV oder COBI: PI/r oder PI/co) und dem Integrase-Inhibitor EVG wird die angepasste Dosierung von 10 mg TAF empfohlen, bei allen anderen Kombinationspartnern sollte gemäß Fachinformation die Dosierung von 25 mg TAF eingesetzt werden [1]. Durch die Booster-vermittelte Inhibition von P-gp wird dabei mit der 10 mg TAF-Dosierung eine ebenso hohe Konzentration der Wirksubstanz in der CD4-Zielzelle erreicht wie mit 25 mg TAF. Die per se bereits deutlich geringere Dosierung von TAF im Vergleich zu TDF wird also je nach Kombinationspartner noch individualisiert und die Substanzexposition damit weiter optimiert.

Resistenz/ Kreuzresistenz

Berücksichtigt man alle verfügbaren in vitro- und in vivo-Daten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen die Wirksamkeit von Descovy® beeinflussen [1]:

- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber FTC selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber FTC ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert. FTC-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin (3TC), blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin (ddI), Stavudin (d4T), TFV und Zidovudin (AZT).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber TAF selektiert. Diese exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. Die Mutationen K65R und K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Abacavir (ABC), ddI, 3TC, FTC und TFV, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber AZT. Multinukleosid-resistentes HIV-1 mit einer T69S-Doppelinsertionsmutation oder einem Q151M-Mutationskomplex einschließlich K65R zeigt eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber TAF.

Während TAF und TDF naturgemäß für dieselben Resistenzen selektieren, gibt es in vitro-Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass die höhere TFV-Konzentration unter TAF zu einer verbesserten Wirksamkeit bei Viren mit NRTI-Resistenz-assoziierten Mutationen führt: In sogenannten „viral breakthrough“-Untersuchungen hat man die unterschiedlichen in vivo-TFV-DP-Konzentrationen zwischen TAF und TDF simuliert und an Viren mit unterschiedlichen NRTI-Resistenzmustern untersucht – es zeigte sich, dass die meisten TDF-resistenten Viren mit TAF noch vollständig inhibiert werden. Derzeit läuft eine klinische Studie (GS-US-292-0117), in der TAF bei Patienten mit TDF-Resistenzen untersucht wird [24].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Anwendungsgebiet, d. h. in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit HIV-1 infiziert sind, stehen folgende Wirkstoffe aus der Klasse der NRTI zur Verfügung (es werden nur die Wirkstoffe genannt, die aktuell in Deutschland verfügbar sind):

Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

- Abacavir (ABC, Ziagen[®], ATC-Code: J05AF06) [25, 26]
- Didanosin (ddI, Videx[®], ATC-Code: J05AF02) [27]
- Emtricitabin (FTC, Emtriva[®], ATC-Code: J05AF09) [3, 4]
- Lamivudin (3TC, Epivir[®], ATC-Code: J05AF05) [28-30]
- Stavudin (d4T, Zerit[®], ATC-Code: J05AF04) [31]
- Tenofoviridisoproxil (TDF, Viread[®], ATC-Code: J05AF07) [10, 11]
- Zidovudin (AZT, Retrovir[®], ATC-Code: J05AF01) [32-35]
- Fixkombination: Abacavir/ Lamivudin (Kivexa[®], ATC-Code: J05AR02) [36]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Fixkombination: Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin (Trizivir[®], ATC-Code J05AR04)³ [37]
- Fixkombination: Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada[®], ATC-Code: J05AR03)³ [5]
- Fixkombination: Zidovudin/ Lamivudin (Combivir[®], ATC-Code: J05AR01) [38]

Alle NRTI stellen, wie beschrieben, sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der RT von HIV-1 dar. Nach intrazellulärer Phosphorylierung konkurrieren sie mit physiologischen Nukleosiden als alternative Substrate um den Einbau in die DNA-Kette. Die Resistenzmutationen unter NRTI sind dabei je nach Art der zugrundeliegenden Base teilweise deutlich unterschiedlich: FTC und 3TC sind Cytidin-Analoga, während d4T und AZT zur Klasse der Thymidin-Analoga gehören (Pyrimidin-Basen); ABC ist ein Guanosin-Analogon und ddI ein Inosin-Analogon (Purin-Basen). TFV ist ein azyklisches Nukleotid-Analogon des 2' Desoxyadenosinmonophosphats (dAMP) und damit ein Adenosin-Analogon (Purin-Base). Aufgrund seiner schlechten oralen Bioverfügbarkeit muss TFV in Form eines lipophilen und zellgängigen Prodrugs oral verabreicht werden. Derzeit bereits zugelassen ist das Fumaratsalz von TDF. Nach Aufnahme in die CD4-Zelle wird TFV zweifach phosphoryliert und es entsteht die eigentliche Wirkform TFV-DP, die als „falscher Baustein“ mit 2' Desoxyadenosintriphosphat (dATP) um den Einbau in die DNA konkurriert.

Der grundsätzliche Wirkmechanismus der NRTI ist also gleich, allerdings unterscheiden sich die NRTI im Hinblick auf das assoziierte Resistenzprofil zum Teil erheblich:

Eine Mutation am Codon 184 (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen RT führt zur Resistenzentwicklung gegen die Cytidin-Analoga FTC und 3TC. Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe beschränkt. AZT und d4T behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen 3TC-resistente HIV-Viren vom Typ 1, bei ddI bewirkt die M184V-RT-Mutante eine mehr als 4-fache Abnahme in der Empfindlichkeit [28-30]. FTC-resistente Viren waren kreuzresistent gegenüber 3TC, blieben jedoch weiterhin empfindlich gegenüber anderen NRTI (AZT, d4T, TDF, ABC, ddI), allen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und allen PI. Viren mit einer Resistenz gegen AZT, ddI und NNRTI blieben empfindlich gegenüber FTC [3, 4].

Thymidin-Analoga selektieren die so genannten Thymidin-Analoga-assoziierten Mutationen (TAM), dazu gehören insbesondere M41L und T215Y. Diese TAM treten mit ähnlicher Häufigkeit bei virologischer Therapie mit d4T und AZT auf [31]. Die Resistenz gegenüber Thymidin-Analoga ist gut charakterisiert und wird durch die schrittweise Akkumulation von bis zu sechs spezifischen Mutationen der RT des HIV an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 verursacht [32-35]. Diese TAM allein führen nicht zu einer ausgeprägten Kreuzresistenz gegenüber den anderen Nukleosidanaloga, was die nachfolgende Anwendung der anderen zugelassenen RT-Hemmer ermöglicht. Zwei Wege führen zur Entstehung einer Multi-Drug-Resistenz und damit zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber AZT und allen anderen

³ Diese Wirkstoffe sind nur für erwachsene Patienten zugelassen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zugelassenen NRTI. Der erste Fall ist durch Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der RT des HIV charakterisiert, der zweite Fall beinhaltet eine T69S-Mutation sowie eine Insertion von sechs zusätzlichen Basenpaaren an derselben Position. Liegt eines von beiden Mutationsmustern, die zur Multi-Drug-Resistenz führen, vor, sind zukünftige therapeutische Optionen stark eingeschränkt [32-35]. In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von TDF gegen HIV-1-Spezies mit TAM untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, deren HIV drei oder mehr TAM aufwies, darunter entweder die M41L- oder die L210W-Mutation, weniger stark auf die Behandlung mit TDF 245 mg (als Fumarat) ansprachen [10, 11].

ABC-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die RT codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert [25, 26]. In den Zulassungsstudien zeigten Isolate von nicht-vorbehandelten Patienten mit virologischem Versagen auf ein ABC-haltiges Schema meist entweder keine NRTI-bedingten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation oder lediglich eine Selektion von M184V- oder M184I-Mutationen. Die Selektion von L74V-, K65R- und Y115F-Mutationen war weniger häufig. Eine phänotypische Resistenz gegen ABC erfordert neben einer M184V noch mindestens eine weitere ABC-bedingte Mutation, oder M184V mit mehreren TAM. Eine phänotypische Kreuzresistenz mit anderen NRTI allein mit einer M184V oder M184I-Mutation tritt nur begrenzt auf. AZT, ddI, d4T und TDF behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Die Anwesenheit von M184V mit K65R führt zur Kreuzresistenz zwischen ABC, TDF, ddI und 3TC; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen ABC, ddI und 3TC. Die Anwesenheit von M184V mit Y115F führt zu einer Kreuzresistenz zwischen ABC und 3TC. Eine Kreuzresistenz zwischen ABC und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen (z. B. PI oder NNRTI) ist unwahrscheinlich [25, 26].

Die Inzidenz einer ddI-Resistenz scheint nach aktuellem Erkenntnisstand gering und eine auftretende Resistenz fällt mäßiggradig aus. ddI-Isolate wurden *in vivo* isoliert; sie sind mit spezifischen Veränderungen des Genotyps in der Codon-Region der RT assoziiert (Codons L74V [am häufigsten], K65R, M184V und T69S/G/D/N). Klinische Isolate mit einer verminderten ddI-Empfindlichkeit wiesen eine oder mehrere ddI-assoziierte Mutationen auf. Virusmutanten mit einer L74V-Substitution sind weniger überlebensfähig und entwickeln sich in Abwesenheit von ddI rasch zum Wildtyp zurück. Eine Kreuzresistenz zwischen ddI und PI oder NNRTI ist unwahrscheinlich. Eine Kreuzresistenz zwischen ddI und NRTI wurde bei Isolaten beobachtet, die multiresistente Mutationen wie Q151M und T69S-XX (eine Aminosäure-Substitution mit Insertion von zwei Aminosäuren) oder die multiple, mit Nukleosidanaloga assoziierte Mutationen enthalten [27].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Descovy [®] wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	Nein	21. April 2016	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2:</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Descovy bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Descovy bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 30 mL/min sollte keine Therapie mit Descovy eingeleitet werden, da zur Anwendung von Descovy bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Descovy sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Descovy bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Descovy nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Descovy bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Descovy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 35 kg ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Auszug aus 5.1:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p><u>HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten</u></p> <p>In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Emtricitabin 200 mg und Tenofoviralfenamid 10 mg einmal täglich (n=866) oder Emtricitabin 200 mg plus Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg einmal täglich (n=867), jeweils in Kombination mit Elvitegravir 150 mg und Cobicistat 150 mg als Fixkombinationstablette. Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18-76), 85% waren männlich, 57% waren weiß, 25% farbige, 10% waren asiatischer und 19% hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug $4,5 \log_{10}$ Kopien/mL (Spanne: 1,3-7,0), 23% der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von > 100.000 Kopien/mL. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm^3 (Spanne: 0-1.360), 13% hatten eine CD4-Zellzahl $< 200 \text{ Zellen/mm}^3$. EVG/COBI/FTC/TAF erfüllte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf < 50 Kopien/mL die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 Wochen sind in Tabelle 4 auf Seite 8 der Fachinformation</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>aufgeführt. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn nach 48 Wochen betrug 230 Zellen/mm³ bei den Patienten, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid erhielten, und 211 Zellen/mm³ bei den Patienten, die Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten (p=0,024). Die klinische Wirksamkeit von Descovy bei nicht vorbehandelten Patienten wurde auch in einer Studie mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Darunavir (800 mg) und Cobicistat als Fixkombinationstablette (DRV/COBI/FTC/TAF) erwiesen. In der Studie GS-US-299-0102 wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit der Fixkombination DRV/COBI/FTC/TAF einmal täglich (n=103) oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat einmal täglich (n=50) zugeteilt. Die Anteile der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert im Plasma <50 Kopien/mL und <20 Kopien/mL sind in Tabelle 5 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p><u>HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten</u></p> <p>In der Studie GS-US-311-1089 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf Descovy mit Beibehaltung des dritten antiretroviralen Wirkstoffs in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen (n=663) untersucht. Die Patienten mussten durch ihre Ausgangstherapie seit mindestens 6 Monaten stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL) und durften vor Studienbeginn kein HIV-1 aufweisen, das Resistenzmutationen gegenüber Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Descovy (n=333) oder dem Verbleib auf ihrem Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat enthaltenden Regime zu Studienbeginn (n=330) zugeteilt. Die Patienten wurden nach der Klasse des dritten Wirkstoffs in ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zu Studienbeginn erhielten 46% der Patienten Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten PI und 54% der Patienten erhielten Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem nicht geboosterten dritten Wirkstoff. Die Behandlungsergebnisse der Studie GS-US-311-1089 bis Woche 48 sind in Tabelle 6 auf Seite 10 der Fachinformation dargestellt.</p> <p><u>HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen klinischen Studie untersucht, in der 242 HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min) auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette umgestellt wurden. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung seit mindestens 6 Monaten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL). Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24-82), wobei 63 Patienten (26%) 65 Jahre oder älter waren. 79% waren männlich, 63% waren weiß, 18% waren farbig, 14% waren asiatischer und 13% hispanischer/ lateinamerikanischer Abstammung. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 mL/min, und 33% der Patienten hatten eine eGFR zwischen 30 und 49 mL/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm³ (Spanne: 126-1.813). 48 Wochen nach der Umstellung auf Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette hatten 92% (222/242 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von <50 Kopien/mL. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zu einem virologischen Versagen.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat oder Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette, im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF oder Darunavir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat nach 48-wöchiger Behandlung, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie[DXA]-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. Geringe Verbesserungen der Knochendichte wurden 48 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf ein Emtricitabin und Tenofoviralfenamid enthaltendes Regime festgestellt, verglichen mit der Beibehaltung des TDF-haltigen Behandlungsregimes.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Nierenfunktion</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat oder Darunavir und Cobicistat als Fixkombinationstablette im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF oder Darunavir und Cobicistat und Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat nach 48-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen mittels eGFR_{CG}, Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofoviralfenamid in einer offenen Studie bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht, die Emtricitabin und Tenofoviralfenamid (10 mg) in Kombination mit Elvitegravir und Cobicistat als Fixkombinationstablette erhielten. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: 12-17), 56% waren weiblich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren farbig. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei 4,7 log₁₀ Kopien/mL, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm³ (Spanne: 95-1.110) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23% (Spanne: 7-45%). Insgesamt hatten 22% der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von >100.000 Kopien/mL. Nach 48 Wochen erreichten 92% (46/50) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von <50 Kopien/mL, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm³. Bis Woche 48 wurde keine Entwicklung von Resistenzen gegenüber EVG/COBI/FTC/TAF festgestellt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Descovy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> <p>CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, CrCl=Kreatinin-Clearance, DRV=Darunavir, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, eGFR_{CG}=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [1].

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
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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von Descovy[®] und seiner einzelnen Wirkstoffe und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

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] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: April 2016.
- [2] Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2014/2015. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [3] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: Januar 2016.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Januar 2016.
- [5] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [6] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [7] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [8] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [9] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Februar 2016.
- [10] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [11] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [12] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.
- [13] Buhk T, Spinner C. 7. Management von Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014. S. 286-313.
- [14] Röling J, Schmid H, Fischereider M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. Clin Infect Dis. 2006 May 15;42(10):1488-95.
- [15] Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- [16] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and

- accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 May;49(5):1898-906.
- [17] Birkus G, Kutty N, He GX, Mulato A, Lee W, McDermott M, et al. Activation of 9-[(R)-2-[[[(S)-[(S)-1-(Isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenine (GS-7340) and other tenofovir phosphonoamidate prodrugs by human proteases. *Mol Pharmacol.* 2008 Jul;74(1):92-100.
- [18] Birkus G, Wang R, Liu X, Kutty N, MacArthur H, Cihlar T, et al. Cathepsin A is the major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Feb;51(2):543-50.
- [19] Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Aug 1;63(4):449-55.
- [20] Babusis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340. *Molecular pharmaceuticals.* 2013 Feb 4;10(2):459-66.
- [21] Lepist EI, Phan TK, Roy A, Tong L, Maclennan K, Murray B, et al. Cobicistat boosts the intestinal absorption of transport substrates, including HIV protease inhibitors and GS-7340, in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Oct;56(10):5409-13.
- [22] Tong L, Phan TK, Robinson KL, Babusis D, Strab R, Bhoopathy S, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3498-504.
- [23] van Gelder J, Deferme S, Naesens L, De Clercq E, van den Mooter G, Kinget R, et al. Intestinal absorption enhancement of the ester prodrug tenofovir disoproxil fumarate through modulation of the biochemical barrier by defined ester mixtures. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* 2002 Aug;30(8):924-30.
- [24] Margot N, Liu Y, Babusis D, Miller MD, Callebaut C. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. *International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies.* June 4-8. Toronto, Canada. Poster Number 23. 2013.
- [25] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: September 2015.
- [26] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: September 2015.
- [27] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: Juni 2014.
- [28] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: September 2015.
- [29] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: September 2015.
- [30] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: September 2015.
- [31] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: Januar 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [32] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Oktober 2015.
- [33] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Oktober 2015.
- [34] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Oktober 2015.
- [35] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [36] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: September 2015.
- [37] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: September 2015.
- [38] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Januar 2016.