

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralaftamid  
(Odefsey<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	24
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	25

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	21
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	24

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
BR	Background regimen
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
COBI/ C	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
d4T	Stavudin
dAMP/ dATP	Desoxyadenosinmonophosphat/ Desoxyadenosintriphosphat
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DP	Diphosphat
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
eGFR <sub>CG</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
ETV	Etravirin
EVG/ E	Elvitegravir
FDC	Fixdosiskombination
FPV	Fosamprenavir
FTC/ F	Emtricitabin
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MRP	Multidrug Resistance Protein
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OAT	Organischer Anionen-Transporter
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RAM	Resistenzassoziierte Mutationen
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SBR	Stayed on Baseline Regimen
SQV	Saquinavir
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid (entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid)
TAM	Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir
TLOVR	Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (Time to Loss of Virologic Response)
TPV	Tipranavir
UE	Unerwünschtes Ereignis

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid
<b>Handelsname:</b>	Odefsey®
<b>ATC-Code:</b>	J05AR19
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
12341700	EU/1/16/1112/001	200 mg/ 25 mg/ 25 mg	30 Tabletten
12341717	EU/1/16/1112/002	200 mg/ 25 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.*

Odefsey<sup>®</sup> ist eine Fixkombination aus dem nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Rilpivirin (RPV) und den nukleos(t)idalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF). RPV und FTC sind bereits in verschiedenen antiretroviralen Produkten verfügbar<sup>1</sup>; TAF ist ein neuer NRTI mit distinkten Unterschieden zu den bereits verfügbaren Substanzen dieser Klasse.

Die in Odefsey<sup>®</sup> enthaltenen antiretroviralen Substanzen greifen an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des humanen Immundefizienzvirus (HIV) ein – zur Veranschaulichung der verschiedenen Wirkmechanismen wird der Replikationszyklus im Folgenden zunächst kurz komplett dargestellt: Zum Eintritt in die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zelle nutzt das HI-Virus den auf der Oberfläche von 60% aller T-Lymphozyten exprimierten CD4-Rezeptor sowie (primär) die beiden Korezeptoren CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) und CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4 (CXCR4); nach der Fusion mit der CD4-Zelle entleert das Virus seinen Kern in das Zytoplasma. 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.

<sup>1</sup> Emtricitabin ist sowohl als Einzelsubstanz (Emtriva<sup>®</sup>, ATC-Code J05AF09) [1, 2] als auch in den Fixkombinationen Truvada<sup>®</sup> (Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, ATC-Code J05AR03) [3], Atripla<sup>®</sup> (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz, ATC-Code J05AR06) [4], Stribild<sup>®</sup> (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, ATC-Code JA05AR09) [5], Genvoya<sup>®</sup> (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid, ATC-Code JA05AR18) [6], Descovy<sup>®</sup> (Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid, ATC-Code J05AR17) [7] und Eviplera<sup>®</sup> (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil, ATC-Code J05AR08) [8] zugelassen. Rilpivirin ist sowohl als Einzelsubstanz (Edurant<sup>®</sup>, ATC-Code J05AG05) [9] als auch in der Fixkombination Eviplera<sup>®</sup> (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil, ATC-Code J05AR08) [8] zugelassen.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- RPV ist ein Diarylpyrimidin-Analogon. Es bindet an die RT nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside. Die katalytisch aktive Bindungsstelle des Enzyms wird durch eine nicht-kompetitive, allosterische Hemmung blockiert und die Replikation der viralen DNA entsprechend verhindert [8, 9].
- FTC und TAF sind NRTI. Anders als FTC ist Tenofovir (TFV) nur unzureichend bioverfügbar und muss aufgrund dessen in Form von Prodrugs verabreicht werden, die im Folgenden beschrieben werden. 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 sich entsprechend nicht replizieren kann. Die eigentlichen Wirksubstanzen sind dabei die NRTI-Triphosphate: Entsprechend wird FTC durch zelluläre Enzyme zu FTC-Triphosphat phosphoryliert. Als Nukleotidanalogon enthält TFV bereits eine Phosphatgruppe und muss intrazellulär nur mehr zu TFV-Diphosphat (TFV-DP) phosphoryliert werden [6]. Das Prodrug TAF ist bereits in den Fixkombinationen Genvoya<sup>®</sup> (Elvitegravir [EVG]/ Cobicistat [COBI]/FTC/TAF, ATC-Code JA05AR18) [6] und Descovy<sup>®</sup> (FTC/TAF, ATC-Code JA05AR17) [7] zugelassen.

TAF ist wie Tenofoviridisoproxil (TDF) 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: „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” [10]. 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).

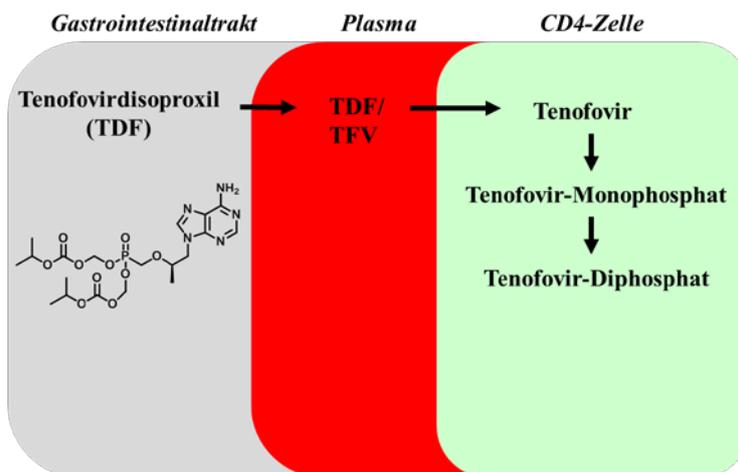


Abbildung 1: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF

(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).

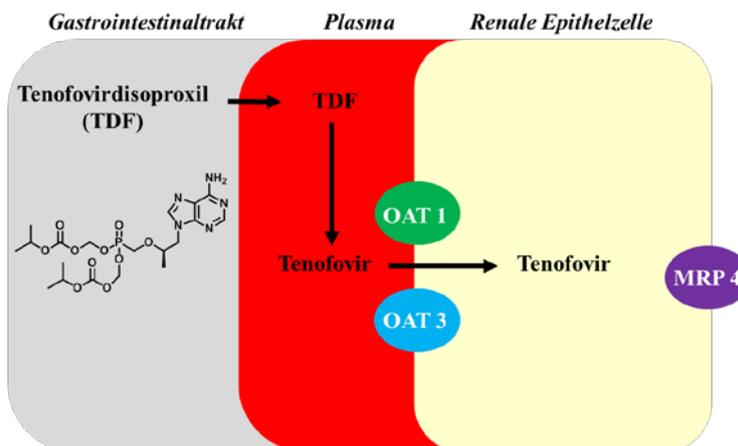


Abbildung 2: Renaler Metabolismus von TDF

(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 [12, 13]. Dabei ist die

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht und der renale toxische Effekt von TVF ist nach Beendigung der Therapie meist reversibel [12].

Im Gegensatz zu TDF weist der neue Wirkstoff TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf [14] und wird nach unveränderter Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erst in den CD4-Zielzellen in TFV und konsekutiv TFV-DP umgewandelt [15] (Abbildung 3). Katalysiert wird diese Reaktion von der primär in Lymphozyten enthaltenen lysosomalen Protease Cathepsin A [16, 17].

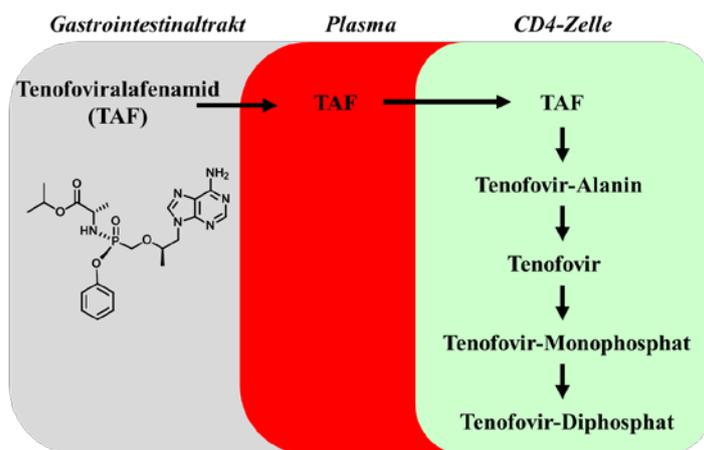


Abbildung 3: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF

(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.

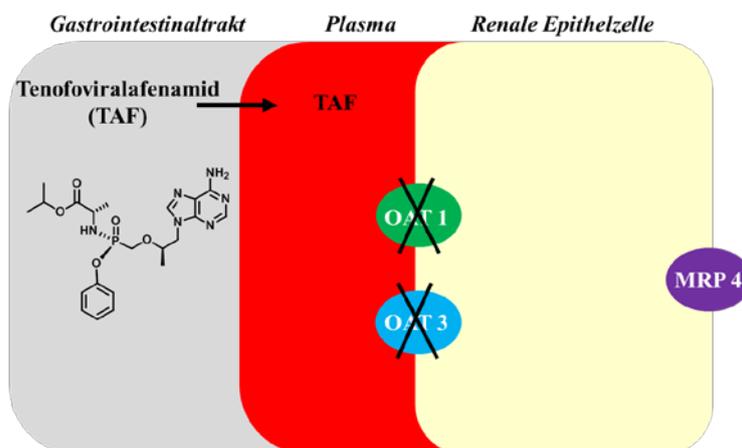


Abbildung 4: Renaler Metabolismus von TAF

(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 und 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 [18]. 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 [14]. 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 mg<sup>2</sup> ausreichend. Auch die um den Faktor 10 geringere Substanzbelastung ist insbesondere bei einer lebenslangen Therapie ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

Den zwei unterschiedlichen Dosierung 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) [19-22]. 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.

---

<sup>2</sup> In Kombination mit pharmakokinetischen Boostern.

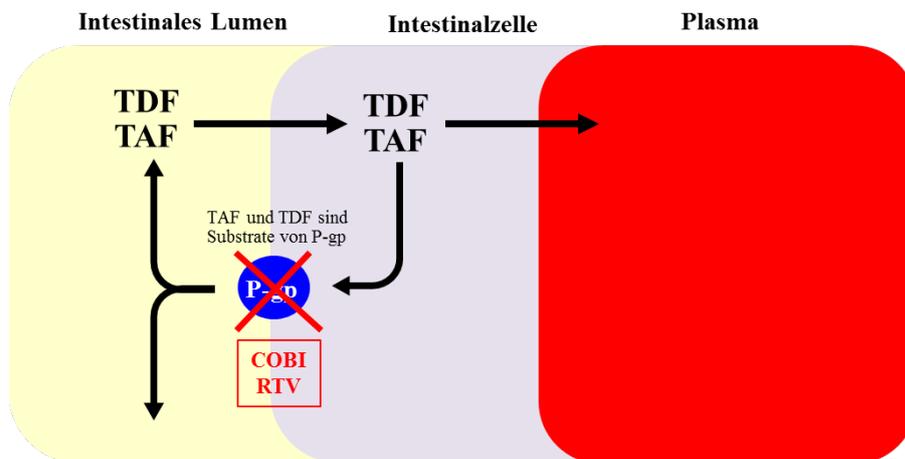


Abbildung 5: Einfluss des P-gp vermittelten Efflux auf die Absorption der P-gp Substrate TDF und TAF

(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 (INI) 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. 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 resistenzassoziierten Mutationen (RAM) die Wirksamkeit von Odefsey<sup>®</sup> beeinflussen [23]:

- In Zellkultur wurden Isolate des HIV-1 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).
- RPV-resistente Stämme wurden in Zellkulturen aus HIV-1-Wildtypen unterschiedlichen Ursprungs und unterschiedlicher Subtypen sowie NNRTI-resistenten HIV-1-Viren selektiert. Die am häufigsten beobachteten RAM, die sich entwickelten, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.

---

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 ABC, ddI, 3TC, FTC und TFV, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber AZT.

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-RAM 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. zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, stehen prinzipiell Wirkstoffe aus fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Im Folgenden werden nur die Wirkstoffe genannt, die aktuell in Deutschland verfügbar sind:

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):
  - Abacavir (ABC, Ziagen<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF06) [25, 26]
  - Didanosin (ddI, Videx<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF02) [27]
  - Emtricitabin (FTC, Emtriva<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF09) [1, 2]
  - Lamivudin (3TC, Epivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF05) [28-30]
  - Stavudin (d4T, Zerit<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF04) [31]
  - Tenofoviridisoproxil (TDF, Viread<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF07) [11, 32-35]
  - Zidovudin (AZT, Retrovir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF01) [36-39]
  - Fixkombination: Abacavir/ Lamivudin (Kivexa<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR02) [40]
  - Fixkombination: Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin (Trizivir<sup>®</sup>, ATC-Code J05AR04)<sup>3</sup> [41]
  - Fixkombination: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Truvada<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR03)<sup>3</sup> [3]
  - Fixkombination: Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR17) [7]
  - Fixkombination: Zidovudin/ Lamivudin (Combivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR01) [42]
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):
  - Efavirenz (EFV, Sustiva<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG03) [43, 44]
  - Etravirin (ETV, Intelence<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG04)<sup>4</sup> [45-47]
  - Nevirapin (NVP, Viramune<sup>®</sup> und Viramune Retard<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG01) [48-52]
  - Rilpivirin (RPV, Edurant<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG05) [9]
- Protease-Inhibitoren (PI):
  - Atazanavir (ATV, Reyataz<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE08) [53]
  - Darunavir (DRV, Prezista<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE10) [54-59]
  - Fosamprenavir (FPV, Telzir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE07) [60, 61]
  - Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r, Kaletra<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE06) [62-64]
  - Ritonavir (RTV, Norvir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE03) (als Booster) [65, 66]
  - Saquinavir (SQV, Invirase<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE01)<sup>3</sup> [67]
  - Tipranavir (TPV, Aptivus<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE09) [68, 69]

---

<sup>3</sup> Diese Wirkstoffe sind nur für erwachsene Patienten zugelassen.

<sup>4</sup> Diese Wirkstoffe sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Integrase-Inhibitoren (INI):
  - Raltegravir (RAL, Isentress<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX08) [70, 71]
  - Dolutegravir (DTG, Tivicay<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX12) [72]
- Entry-Inhibitoren:
  - Enfuvirtid (T-20, Fuzeon<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX07)<sup>4</sup> [73]
  - Maraviroc (MVC, Celsentri<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX09)<sup>4</sup> [74, 75]
- Single-Tablet-Regime (STR): NRTI (Backbone, Sockeltherapie)/ NNRTI:
  - Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Atripla<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR06)<sup>4</sup> [4]
  - Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR08)<sup>3</sup> [8]
- Single-Tablet-Regime (STR): NRTI (Backbone, Sockeltherapie)/ Integrase-Inhibitor (INI):
  - Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild<sup>®</sup>, ATC-Code JA05AR09)<sup>3</sup> [5]
  - Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Genvoya<sup>®</sup>, ATC-Code JA05AR18) [6]
  - Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq<sup>®</sup>, ATC-CODE J05AR13) [76]

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

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 NNRTI und allen PI. Viren mit einer Resistenz gegen AZT, ddI und NNRTI blieben empfindlich gegenüber FTC [1, 2].

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 [36-39]. Die 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 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 [36-39]. 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 [11, 32-35].

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].

### **Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)**

NNRTI binden direkt in einer den NNRTI gemeinsamen Bindetasche der RT von HIV-1 und inhibieren ihre Funktion durch allosterische Hemmung [77]. Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt [8, 9, 43-52] und entsprechend werden zum Teil unterschiedliche Resistenzen beobachtet:

Während klinischer Studien mit EFV erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Wiederauftreten der Viruslast. Diese Mutation wurde in 90% der mit EFV behandelten Patienten mit virologischem Versagen beobachtet. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Das mit Resistenz gegen EFV in Zusammenhang stehende Aminosäuresubstitutionsmuster der RT trat unabhängig von den anderen in Kombination mit EFV angewendeten antiviralen Arzneimitteln auf. Kreuzresistenzprofile für EFV und NVP in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt [43, 44].

Mit NVP beobachtete RT-Mutationen waren A98G, K101E, K103N, V106A/M, V108I, Y181C, Y188C/L, F227L, G190A/S und M230L. Bei einem virologischen Therapieversagen mit NVP ist eine Kreuzresistenz gegen EFV zu erwarten. Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die eingenommene Formulierung (Tabletten mit unverzögerter Freisetzung 2×täglich oder Retardtabletten 1×täglich) [48-52].

ETV hat ein distinktes Resistenzprofil. In klinischen Studien mit ETV in Kombination mit DRV/r waren V108I, V179F, V179I, Y181C und Y181I die Mutationen, die sich am häufigsten bei Patienten mit virologischem Versagen gegen das ETV enthaltende Therapieschema entwickelten und die im Allgemeinen vor einem Hintergrund multipler anderer NNRTI- RAM auftraten. In allen anderen mit ETV an HIV-1-infizierten Patienten durchgeführten Studien traten die folgenden Mutationen am häufigsten auf: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C und H221Y. Es wird nicht empfohlen, Patienten nach einem virologischen Versagen auf ein ETV-enthaltendes Therapieschema mit EFV und/oder NVP zu behandeln [45-47].

Auch bei den NNRTI zeigen sich teils deutliche Unterschiede im Hinblick auf die virologische Wirksamkeit und das Verträglichkeitsprofil. Diese werden in Modul 3, Abschnitt 3.1 näher beschrieben.

### **Protease-Inhibitoren (PI)**

PI blockieren selektiv das virusspezifische Processing der viralen gag-pol Proteine in HIV-1-infizierten Zellen und verhindern auf diese Weise die Bildung reifer Virionen sowie die Infektion weiterer Zellen. Der PI RTV wird im Grunde ausschließlich zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer PI, bzw. EVG eingesetzt, da RTV als potenter Inhibitor des Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Isoenzym den Abbau von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen hemmt [65, 66].

In klinischen Studien mit nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die ungeboostertes ATV erhielten, ist die I50L-Substitution, manchmal in Verbindung mit einer A71V-Mutation, die zu Resistenz führende Schlüsselsubstitution von ATV. Die Resistenzwerte für ATV rangieren vom 3,5- bis 29-fachen ohne Hinweis auf eine phänotypische Kreuzresistenz gegenüber anderen PI. Antiretroviral vorbehandelten Patienten, die als virologische Versager bezeichnet wurden unter einer Therapie, die entweder mit ATV oder ATV+RTV beinhaltet, wiesen ebenfalls häufig den zuvor beschriebenen I50L-Phänotyp auf [53].

Die Daten aus klinischen Studien bei antiretroviral-vorbehandelten Patienten zeigten, dass das virologische Ansprechen auf DRV zusammen mit niedrig dosiertem RTV vermindert war, wenn drei oder mehr DRV-RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten. Viren mit einer Resistenz gegen die meisten PI bleiben gegenüber DRV empfindlich [54-59].

Während der Amprenavir/ FPV-Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemata mit und ohne eine zusätzliche Gabe von RTV bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I + I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L [60, 61].

Die antivirale Aktivität von LPV wurde in vitro an klinischen Isolaten von Patienten untersucht, bei denen die Therapie mit einem oder mehreren PI gescheitert war. Die Analyse zeigte folgende Mutationen von HIV-Proteasen, die im Zusammenhang mit einer verringerten in vitro-LPV-Empfindlichkeit stehen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V und L90M. Eine in vitro-Charakterisierung der phänotypischen Kreuzresistenz von LPV mit anderen PI legt nahe, dass eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber LPV mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber RTV und Indinavir korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir, SQV und Nelfinavir [62-64].

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Die Reduktion der antiretroviralen Aktivität von RTV ist hauptsächlich mit den Protease-Mutationen V82A/F/T/S und 184V assoziiert. Eine Akkumulation anderer Mutationen im Protease-Gen (einschließlich der Positionen 20, 33, 36, 46, 54, 71 und 90) kann ebenfalls zur Resistenz gegenüber RTV beitragen. Im Allgemeinen kann eine Akkumulierung von Mutationen, die mit RTV-Resistenzen assoziiert sind, das Ansprechen anderer PI reduzieren [65, 66].

Bei SQV-naiven Patienten wurden neun Protease-Codons identifiziert (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), die mit einer Abnahme des virologischen Ansprechens auf SQV/r verbunden waren [67].

Mit einer verringerten TPV-Empfindlichkeit und/ oder mit einem reduzierten Ansprechen der Viruslast nach 48 Wochen sind mittels einer Reihe von multiplen schrittweisen Regressionsanalysen von Genotypen aus allen klinischen Prüfungen, die vor Beginn und während der Behandlung isoliert wurden, 16 Aminosäuren in Verbindung gebracht worden: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. TPV behält seine signifikante antivirale Aktivität (<4-fache Resistenz) gegen die Mehrzahl der klinischen HIV-1-Isolate, die nach der Behandlung eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den gegenwärtig zugelassenen PI aufweisen [68, 69].

Wie bei den anderen Substanzklassen zeigen sich auch bei den PI teils deutliche Unterschiede im Hinblick auf die virologische Wirksamkeit und das Verträglichkeitsprofil. Diese werden in Modul 3, Abschnitt 3.1 näher beschrieben.

**Integrase-Inhibitoren (INI)**

INI unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus und auch des Resistenz- und Nebenwirkungsprofils deutlich von den anderen Behandlungsoptionen und stellen somit sicher, dass noch mehr Patienten, darunter Patienten mit Resistenzen gegen die Substanzklasse der NNRTI oder PI, optimal behandelt werden können [78, 79]. INI hemmen die katalytische Aktivität der Integrase und verhindert dadurch das Ausbreiten der Virusinfektion (siehe Abschnitt 2.1.2) [70, 71].

Die meisten Virusisolate von Patienten, die auf die Therapie mit RAL nicht ansprechen, hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Vorläufige Daten deuten auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen RAL und anderen INI, wenigstens bis zu einem gewissen Grad, hin [70, 71].

Im Fall von DTG hatten Primärmutationen gegen RAL/ EVG (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q und T66I) als Einzelmutation keinen Effekt auf die in vitro-Empfindlichkeit von DTG. Wenn als INI-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen RAL/ EVG) zu diesen Primärmutationen in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten hinzukamen, war die Empfindlichkeit von DTG weiterhin unverändert (Fold Change <2

gegenüber dem Wildtypvirus), außer im Falle der Q148-Mutation, bei der in Kombination mit Sekundärmutationen ein Fold Change von 5-10 oder höher beobachtet wird. Behandlungsbedingte Integrase-Resistenz trat typischerweise bei Patienten mit Viren mit einer bekannten Q148-Mutation (zu Studienbeginn oder in der Anamnese) auf [72]. Die Resistenzbarrieren der einzelnen INI weisen Unterschiede auf, speziell zwischen den Erstgenerations- und den Zweitgenerationssubstanzen.

Innerhalb der Klasse zeigen sich bei den INI zudem teils deutliche Unterschiede im Hinblick auf Pharmakokinetik und Metabolismus.

### **Entry-Inhibitoren**

MVC ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten. MVC bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird. Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 150, 300 oder 600 mg in Abhängigkeit von der übrigen antiretroviralen Therapie, die durch Interaktion das Verhalten von MVC mehr oder weniger beeinflusst. Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen MVC: durch Selektion von Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen (CXCR4-nutzendes Virus), oder durch Selektion resistenter Viren, die weiterhin CCR5 nutzen (CCR5-tropes Virus). Bezüglich der genotypischen Resistenz zeigte sich eine Zunahme von Mutationen im gp120-Glykoprotein der Virushülle (das virale Protein, welches an den CCR5-Co-Rezeptor bindet). In Zellkulturen waren alle klinischen HIV-1-Isolate, die gegenüber NRTI, NNRTI, PI und T-20 resistent waren, empfindlich gegen MVC. Gegen MVC resistente Viren, die sich in vitro bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer T-20 und dem PI SQV. Auf der Basis der verfügbaren Daten scheint das Resistenzprofil gegenüber anderen antiretroviralen Arzneimitteln zum Zeitpunkt des Therapieversagens mit CXCR4-nutzenden Viren ähnlich zu sein wie das der CCR5-tropen Viruspopulationen zu Behandlungsbeginn. Daher muss bei der Auswahl der Behandlungsoptionen davon ausgegangen werden, dass die Viren, die Teil der zunächst unentdeckten, CXCR4-nutzenden Virenpopulation waren, das gleiche Resistenzprofil aufweisen wie die CCR5-trope Viruspopulation [74, 75].

T-20 ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der Fusionshemmer. Es ist ein Inhibitor der räumlichen Umstrukturierung von HIV-1-gp41 und agiert durch spezifische extrazelluläre Bindung an das Virusprotein, wodurch die Fusion zwischen der viralen Zellmembran und der Zellmembran der Zielzelle blockiert und dadurch das Eindringen der viralen RNA in die Zielzelle verhindert wird. In vitro wurden HIV-1-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit für T-20 selektiert, die Substitutionen in den Aminosäuren 36-38 der gp41-Ektodomäne aufwiesen. In vivo wurden Substitutionen – in abnehmender Häufigkeit – an den Aminosäure-Positionen 38, 43, 36, 40, 42 und 45 beobachtet. Spezifische Einzelsubstitutionen an diesen Abschnitten bei gp41 resultierten jeweils in unterschiedlichen Abnahmen vom Ausgangswert für die rekombinante virale Empfindlichkeit für T-20. Es wird nicht erwartet, dass Mutationen in den Aminosäuren 36-45 von gp41, die eine Resistenz gegen T-20 verursachen, zu einer Kreuzresistenz gegen andere Klassen antiretroviraler Arzneimittel führen [73].

## 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 <sup>a</sup>
Odefsey <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	Nein	21. Juni 2016	A
<p><sup>a</sup> 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><b>Auszug aus 4.2:</b></p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Odefsey bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von <math>\geq 30</math> ml/min ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl <math>&lt; 30</math> ml/min sollte keine Therapie mit Odefsey eingeleitet werden, da zur Anwendung von Odefsey bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Odefsey sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 ml/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung sollte Odefsey mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Odefsey nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Odefsey bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht <math>&lt; 35</math> kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p><b>Auszug aus 5.1:</b></p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<u>Klinische Daten</u>			
<p>Es gibt keine Daten zu Odefsey aus klinischen Studien mit HIV-1-infizierten Patienten. Die klinische Wirksamkeit von Odefsey wurde in Studien mit Emtricitabin+Tenofoviralafenamid, verabreicht zusammen mit Elvitegravir+Cobicistat als E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette, sowie in Studien mit Rilpivirin, verabreicht mit FTC/TDF als Einzelwirkstoffe oder als FTC/RPV/TDF-Fixkombinationstablette, gezeigt.</p>			
<i>Emtricitabin + Tenofoviralafenamid-enthaltende Behandlungsregime</i>			
<i>Nicht vorbehandelte und virologisch supprimierte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten</i>			
<p>In der Studie GS-US-292-0104 und der Studie GS-US-292-0111 erhielten die Patienten einmal täglich entweder E/C/F/TAF (n=866) oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (E/C/F/TDF) (n=867) beides als Fixkombinationstabletten verabreicht.</p>			
<p>Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18 – 76), 85% waren männlich, 57% waren Weiße, 25% waren Farbige und 10% waren asiatischer Herkunft. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Spanne: 1,3 – 7,0), 23% der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von &gt;100.000 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 0 – 1.360), 13% hatten eine CD4-Zellzahl von &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup>.</p>			
<p>In den Studien GS-US-292-0104 und GSUS-292-0111 erfüllte E/C/F/TAF hinsichtlich des Erreichens von HIV-1-RNA-Werten von &lt;50 Kopien/ml die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber E/C/F/TDF. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 96 Wochen sind in Tabelle 3 auf Seite 12 aufgeführt.</p>			
<p>In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder EFV/FTC/TDF, FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder E/C/F/TDF auf eine E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n=959, die auf E/C/F/TAF umgestellt wurden, n=477, die auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn blieben [SBR, Stayed on Baseline Regimen]). Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21 – 77), 89% waren männlich, 67% waren Weiße und 19% waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 79 – 1.951).</p>			
<p>In der Studie GS-US-292-0109 war die Umstellung von einem Tenofovirdisoproxilfumarat-basierten Behandlungsregime auf E/C/F/TAF dem Verbleib in dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts &lt;50 Kopien/ml überlegen. Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 Wochen sind in Tabelle 3 aufgeführt. In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 war die Rate des virologischen Ansprechens in allen Patientensubgruppen (Alter, Geschlecht, Rasse, HIV-1-RNA zu Studienbeginn und Anzahl der CD4-Zellen zu Studienbeginn) ähnlich.</p>			
<p>In Woche 48 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellen gegenüber dem Studienbeginn 230 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit E/C/F/TAF behandelten Patienten und 211 Zellen/mm<sup>3</sup> bei mit E/C/F/TDF behandelten Patienten (p=0,024).</p>			
<i>Rilpivirin-enthaltende Behandlungsregime</i>			
<i>Nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten</i>			
<p>Die Wirksamkeit von Rilpivirin basiert auf den Analysen der Daten aus Woche 96 aus zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien mit nicht vorbehandelten Patienten (TMC278-C209 und Emtricitabin+Tenofovirdisoproxilfumarat-Subset von TMC278-C215).</p>			
<p>In den gepoolten Analysen von TMC278-C209 und TMC278-C215 waren die demografischen Merkmale und Ausgangswerte zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenz (EFV)-Arm bei den 1.096 Patienten, die eine Basistherapie (BR, background regimen) mit FTC/TDF erhielten, ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 36 Jahre, 78% waren männlich, 62% Weiße und 24% Farbige/Afroamerikaner. Der mediane Plasma-HIV1-RNA-Wert lag bei 5,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml und die mediane Anzahl der CD4-Zellen bei 255 Zellen/mm<sup>3</sup>.</p>			
<p>Tabelle 4 auf Seite 13 zeigt das Gesamtansprechen und die Subgruppenanalyse des virologischen Ansprechens (&lt;50 HIV1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 und in Woche 96 sowie das virologische Versagen nach Ausgangsviruslast (gepoolte Daten der beiden Phase 3-Studien TMC278-C209 und TMC278-C215, für Patienten, die die FTC/TDF-Basistherapie erhielten).</p>			
<p>FTC/TDF + Rilpivirinhydrochlorid war im Hinblick auf das Erreichen von HIV1-RNA &lt;50 Kopien/ml gegenüber FTC/TDF+Efavirenz nicht unterlegen.</p>			
<i>Rilpivirin-enthaltende Behandlungsregime</i>			
<i>Virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Patienten</i>			
<p><i>Studie GSUS-264-0106:</i> Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Wechsels von einem mit Ritonavir geboosterten Proteasehemmer in Kombination mit zwei NRTIs auf FTC/RPV/TDF wurde in einer randomisierten offenen Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten mussten vor dem Screening seit mindestens 6 Monaten stabil virologisch supprimiert sein (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml). Die Patienten wurden zu Studienbeginn in einem 2:1-Verhältnis zur Umstellung auf entweder FTC/RPV/TDF (n=317) oder auf SBR für 24 Wochen (n=159) vor der Umstellung auf FTC/RPV/TDF für weitere 24 Wochen (Behandlungsarm mit verzögerter Umstellung, n=152) randomisiert. Das mittlere Alter der Patienten betrug 42 Jahre (Spanne: 19 – 73), 88% waren männlich, 77% waren Weiße und 17% waren Farbige. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 584 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 42 – 1.484). In Woche 24 war die Umstellung auf FTC/RPV/TDF in Bezug auf die Aufrechterhaltung von HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml im Vergleich zu den Patienten, die weiterhin Ritonavir-Proteasehemmer in Kombination mit zwei NRTI erhielten, nicht unterlegen (94% (297/317) vs. 90% (143/159), Unterschied der Behandlungsart [95%-KI]: +3,8% [-1,6% bis 9,1%]). 92% (140/152) der Patienten im SBR-Arm, die ihre Baseline-Behandlung für 24 Wochen fortsetzten und dann auf FTC/RPV/TDF umgestellt wurden, hatten nach 24 Wochen unter FTC/RPV/TDF HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml, das entspricht den Ergebnissen aus Woche 24 der Patienten, die zu Studienbeginn auf FTC/RPV/TDF umgestellt wurden.</p>			
<p>In Woche 48 hatten 89% (283/317) der Patienten, die für die Umstellung auf FTC/RPV/TDF randomisiert wurden, HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml, 3% (8/317) wurden als virologische Versager eingestuft (HIV-RNA ≥50 Kopien/ml) und für 8% (26/317) lagen im Woche-48-Fenster keine Daten vor.</p>			
<p>Im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat-Arm brachen 7/317 Patienten (2%) und im Arm mit verzögerter Umstellung 6/152</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Patienten (4%) die Anwendung des Studienmedikaments wegen eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses (UE) dauerhaft ab. Im SBR-Arm brach kein Patient die Studie wegen eines behandlungsbedingten UE ab.</p> <p><i>Studie GS-US-264-0111:</i> Die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Pharmakokinetik der Umstellung von EFV/FTC/TDF FDC auf FTC/FPV/TDF FDC wurden in einer offenen Studie bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht. Die Patienten wurden ohne Wash-out-Periode umgestellt. Von den 49 Patienten, die mindestens eine Dosis FTC/FPV/TDF erhielten, blieben in Woche 12 und Woche 24 100% der Patienten supprimiert (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml). In Woche 48 waren 94% (46/49) der Patienten weiterhin supprimiert, 4% (2/49) wurden als virologische Versager eingestuft (HIV-1-RNA ≥50 Kopien/ml) und für 1 Patient (2%) lagen wegen eines Protokollverstößes keine Daten für das Woche-48-Fenster vor, der letzte verfügbare Wert lag bei HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/ml.</p> <p>Erwachsene HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung</p> <p>In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der E/C/F/TAF Fixkombinationstablette in einer offenen klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR<sub>CG</sub>: 30 – 69 ml/min) untersucht.</p> <p>Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24 – 82), wobei 63 Patienten (26%) 65 Jahre oder älter waren. Neunundsiebzig Prozent waren männlich, 63% waren Weiße, 18% waren Farbige, 14% waren asiatischer Herkunft. Fünfunddreißig Prozent der Patienten waren in einer Behandlung, die kein Tenofoviridisoproxilfumarat enthielt. Die mediane eGFR<sub>CG</sub> zu Studienbeginn betrug 56 ml/min, und 33% der Patienten hatten eine eGFR<sub>CG</sub> zwischen 30 und 49 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne: 126 – 1.813).</p> <p>48 Wochen nach der Umstellung auf die E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette hatten 92% (222/242 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zu einem virologischen Versagen.</p> <p><i>Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung</i></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF, im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 96-wöchiger Behandlung, mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte (gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen und Lendenwirbelsäule) einher. 48 Wochen nach der Umstellung auf E/C/F/TAF wurden geringe Verbesserungen der Knochendichte im Vergleich zur Beibehaltung des Tenofoviridisoproxilfumarat-haltigen Behandlungsregimes beobachtet.</p> <p><i>Veränderungen der Werte der Nierenfunktion</i></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit E/C/F/TAF im Vergleich zu E/C/F/TDF nach 96-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen als eGFR<sub>CG</sub>, Protein-Kreatinin-Quotient im Urin und Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p><i>Emtricitabin + Tenofoviralfenamid-enthaltendes Behandlungsregime</i></p> <p>In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der E/C/F/TAF-Fixkombinationstablette in einer offenen Studie mit 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren (Spanne: 12 – 17), 56% waren weiblich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren Farbige. Zu Studienbeginn lag der mediane HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei 4,7 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm<sup>3</sup> (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 &gt;100.000 Kopien/ml.</p> <p>Nach 48 Wochen erreichten 92% (46/50) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml, vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Bis Woche 48 wurde kein Auftreten einer Resistenz gegenüber E/C/F/TAF festgestellt.</p> <p><i>Rilpivirin-enthaltendes Behandlungsregime</i></p> <p>Die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin einmal täglich 25 mg in Kombination mit einer durch den Prüfer ausgewählten Basistherapie mit zwei NRTI wurden in der Studie TMC278-C213 untersucht. Diese war eine einarmige, offene Phase 2-Studie mit antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 32 kg. Die Dauer der Exposition der Patienten betrug im Median 63,5 Wochen.</p> <p>Die 36 Patienten hatten ein mittleres Alter von 14,5 Jahren. 55,6% waren weiblich, 88,9% waren Farbige und 11,1% waren asiatischer Herkunft. Der mediane Ausgangswert für die HIV-1-RNA betrug 4,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml und der mediane Ausgangswert der CD4-Zellzahl betrug 414 Zellen/mm<sup>3</sup>. Der Anteil von Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert &lt;50 Kopien/ml lag in Woche 48 (TLOVR) bei 72,2% (26/36). Die NRTI-Kombination, die am häufigsten zusammen mit Rilpivirin angewendet wurde, war FTC/TDF (24 Probanden [66,7%]).</p> <p>Der Anteil der Responder war bei den Probanden mit einer Ausgangsviruslast von ≤100.000 Kopien/ml höher (78,6%, 22/28) als bei denjenigen mit einer Ausgangsviruslast von &gt;100.000 Kopien/ml (50,0%, 4/8). Der Anteil von virologischem Versagen betrug 22,2% (8/36).</p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Odefsey eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> <p>BR=Background regimen, C=Cobicistat, CD4=Cluster of Differentiation 4, CrCl=Kreatinin-Clearance, E=Elvitegravir, EFV=Efavirenz, eGFR<sub>CG</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), F/FTC=Emtricitabin, FDC=Fixdosiskombination, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, SBR=Stayed on Baseline Regimen, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TLOVR=Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens, UE=Unerwünschtes Ereignis</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 [23].

### 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 Odefsey<sup>®</sup> 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 Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: April 2016.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: April 2016.
- [3] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [4] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [6] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Februar 2016.
- [7] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: April 2016.
- [8] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [9] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: März 2014.
- [10] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.
- [11] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [12] Buhk T, Spinner C. 7. Management von Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014. S. 286-313.
- [13] Röling J, Schmid H, Fischereeder 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.
- [14] 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.
- [15] 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.

- [16] 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.
- [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] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juni 2016.
- [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: April 2016.
- [26] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: April 2016.
- [27] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: April 2016.
- [28] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: April 2016.
- [29] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April 2016.
- [30] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: September 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [31] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zerit 15 mg/20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: Mai 2016.
- [32] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [33] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [34] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [35] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [36] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Dezember 2015.
- [37] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Dezember 2015.
- [38] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Dezember 2015.
- [39] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [40] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: April 2016.
- [41] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April 2016.
- [42] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April 2016.
- [43] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [44] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [45] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: September 2015.
- [46] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: September 2015.
- [47] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: September 2015.
- [48] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [49] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [50] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [51] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [52] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [53] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [54] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [55] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [56] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [57] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [58] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [59] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [60] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [61] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [62] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [63] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [64] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [65] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [66] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [67] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [68] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [69] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [70] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [71] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [72] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: September 2015.
- [73] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: Dezember 2015.
- [74] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 150 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [75] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [76] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2016.

- [77] Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res.* 2008 Jun;134(1-2):157-70.
- [78] Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC medicine.* 2012;10:34.
- [79] Stock I. Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion. *Arzneimitteltherapie.* 2012;30:187-96.