

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  
(SYMTUZA®)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus verschiedener antiretroviraler Wirkstoffe.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AZT	Zidovudin
CD4	Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl.: cluster of differentiation 4)
COBI	Cobicistat
CYP	Cytochrom P450
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabin
gp	Glykoprotein
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NVP	Nevirapin
OAT	Organischen Anionen-Transporter
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAM	Resistenz-assoziierte Mutation
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
TAF	Tenofoviralafenamid
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

<b>Wirkstoffe:</b>	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid
<b>Handelsname:</b>	SYMTUZA®
<b>ATC-Code:</b>	Noch nicht vergeben.
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
13653703	EU/1/17/1225/001	Darunavir 800 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 10 mg	1 x 30 Filmtabletten
13653726	offen <sup>1</sup>	Darunavir 800 mg/ Cobicistat 150 mg/ Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviralfenamid 10 mg	3 x 30 Filmtabletten
<sup>1</sup> Beantragung der Packungsgröße geplant.			

### 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.*

SYMTUZA<sup>®</sup> ist eine fixe Wirkstoffkombination in einer Tablette bestehend aus dem Protease-Inhibitor (PI) Darunavir (DRV), dem pharmakokinetischen Verstärker Cobicistat (COBI) und den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF). Die einzelnen Wirkstoffe sind bereits als antiretrovirale Einzel- oder Kombinationspräparate auf dem deutschen Markt verfügbar [1-3].

Das Ziel einer Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF ist die dauerhafte Unterdrückung der viralen Replikation des humanen Immundefizienzvirus (HIV) im menschlichen Körper. Dies wird erreicht, indem die Einzelsubstanzen gleichzeitig an verschiedenen Stellen innerhalb des Replikationszyklus des HI-Virus eingreifen. Durch den kombinierten Ansatz verschiedener Wirkmechanismen soll außerdem verhindert werden, dass das Virus Resistenzen ausbilden kann und somit die antiretrovirale Therapie (ART) umgeht. Die verschiedenen Wirkmechanismen werden im Folgenden anhand des viralen Replikationszyklus erläutert:

Die HI-Viren treten über einen primären Kontakt des viralen Oberflächenproteins gp120 mit dem humanen CD4-Rezeptor in ihre Zielzellen ein. Die Chemokinrezeptoren CXCR4 (vorwiegend auf T-Zellen exprimiert) sowie CCR5 (vorwiegend auf Monozyten exprimiert) dienen bei diesem Kontakt als Korezeptoren, die sich in monozytotropen und T-Zell-tropen HIV-Isolaten unterscheiden. Nach dem Eintritt des HI-Virus wird der Viruskern ins Zytoplasma der Wirtszelle eingeschleust. Mittels des Enzyms Reverse Transkriptase erfolgt die Transkription der viralen Ribonukleinsäure (RNA) in provirale, doppelsträngige HIV-Desoxyribonukleinsäure (DNA). In den meisten CD4<sup>+</sup>-T-Zellen wird die provirale HIV-DNA direkt in den Zellkern transportiert und dort in die DNA des Wirtes integriert. Eine Aktivierung der Zelle führt dann zur Transkription der DNA in virale RNA und eine

sukzessive Translation in virale Proteine. In diesem Prozess entstehen u.a. die virale Protease, die an der Nacharbeitung der Proteine und dem Zusammenbau neuer Viruspartikel beteiligt sind. Im Anschluss werden reife Partikel aus der Zelle ausgeschleust, wobei sie Teile der Zellmembran für ihre eigene Virushülle aufnehmen [4].

- DRV als Protease-Inhibitor bindet im aktiven Zentrum der viralen Protease und blockiert diese und verhindert dadurch die Reifung viraler Proteine (Abbildung 2-1) [2]. DRV inhibiert die Dimerisierung und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease. Es bindet hierbei mit hoher Affinität ( $K_D$ -Wert von  $4,5 \times 10^{-12}$  M) direkt im aktiven Zentrum der viralen Protease und verdrängt somit effektiv das natürliche Substrat [2, 5-9]. Durch die außerordentlich hohe Bindungskinetik von DRV an mehrere Epitope des aktiven Zentrums der HIV-1-Protease, benötigt das HI-Virus mehrere RAM (Resistenz-assoziierte Mutation) bevor eine klinisch relevante Reduktion der Wirksamkeit von DRV auftritt.
- COBI ist ein pharmakokinetischer Verstärker und inhibiert Cytochrome-P-450-Enzyme inklusive des für den Abbau von DRV wichtigen Subtyps CYP3A4. Darüber hinaus inhibiert COBI verschiedene intestinale Efflux-Transporter wie P-Glykoprotein (P-gp) und *breast cancer resistance protein*, was die Aufnahme und Halbwertszeit insbesondere von DRV und TAF verbessert [10]. Gegenüber Ritonavir (RTV) hat COBI einige Vorteile. Hierzu zählen eine höhere Selektivität zu CYP3A gegenüber anderen CYP-Enzymen, eine verbesserte Löslichkeit, eine reduzierte Induktion von anderen CYP-Enzymen sowie verminderte Effekte auf Adipozyten [11].
- FTC und TAF sind nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI). Sie werden nach intrazellulärer Phosphorylierung bei der reversen Transkription als „falsche Bausteine“ in die DNA eingebaut und bewirken hierdurch einen Kettenabbruch. Somit kann das virale Genom nicht in das Wirtsgenom integriert werden (Abbildung 2-1). Die biologisch wirksamen Moleküle sind hierbei Triphosphate. Während FTC direkt intrazellulär zu FTC-Triphosphat phosphoryliert werden kann, handelt es sich bei TAF um ein Prodrug von Tenofovir (TFV). Nach intestinaler Resorption wird TAF unverändert in die Zielzellen aufgenommen und dort über verschiedene Zwischenprodukte durch die in Lymphozyten vorhandene lysosomale Protease Cathepsin A in TFV-Diphosphat umgewandelt [12, 13]. Von pharmakokinetischer Bedeutung ist hierbei, dass TAF - im Gegensatz zur Vorgängersubstanz TDF - im Plasma stabil ist, und erst in der Zielzelle in die aktive Substanz umgewandelt wird. Weiterhin wird TAF aufgrund der Inhibition der hepatischen Oxidation durch COBI weiter stabilisiert. Durch diese zwei Effekte (Stabilität im Plasma und verlangsamter hepatischer Abbau) verringert sich die Dosierung von TAF gegenüber TDF und damit die Konzentration des im Plasma frei verfügbaren TFV deutlich [14]. Da TAF im Gegensatz zu TFV kein Substrat für die basalen organischen Anionen-Transporter (OAT1 und OAT3) ist, ist eine Akkumulation des nephrotoxischen TFV in den proximalen Tubuluszellen der Niere bei Gabe von TAF – im Gegensatz zu TDF – unwahrscheinlich [15].



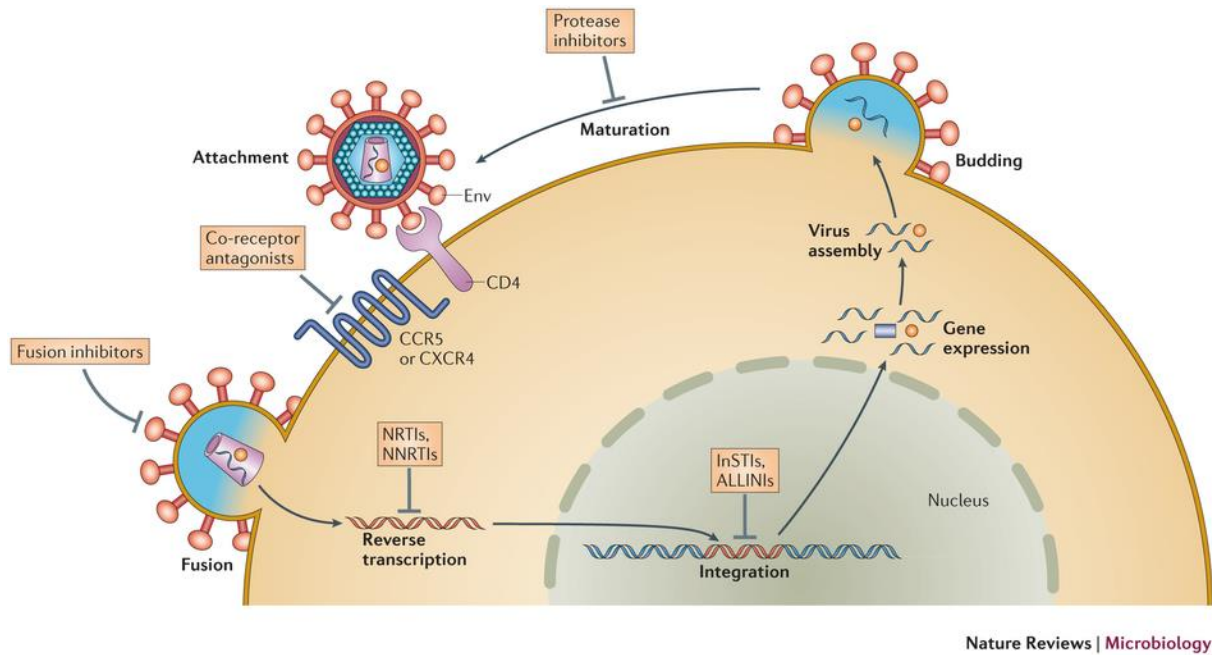


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus verschiedener antiretroviraler Wirkstoffe

Quelle: [4]

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.

Das zu bewertende Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF stellt eine Kombinationstherapie dar, bestehend aus dem PI DRV, den NRTI FTC und TAF, sowie dem pharmakokinetischen Verstärker COBI. Neben NRTI und PI stehen im Anwendungsgebiet, d.h. zur Therapie einer Infektion mit dem HI-Virus-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg), in Deutschland auch Wirkstoffe aus den Substanzklassen der NNRTI (Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren), Integrase-Inhibitoren (INI) und Entry-Inhibitoren zur Verfügung.

Die deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden zwischen einigen wenigen Kombinationen, die zur Initialtherapie zur Verfügung stehen und sich als besonders vorteilhaft ausgezeichnet haben. Hinzu kommt eine Vielzahl verschiedener Kombinationstherapien, die bei medikamentöser Umstellung zum Einsatz kommen [16]. Für die detaillierten Empfehlungen der Leitlinien wird auf Modul 3 verwiesen.

**Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)**

Die in DRV/COBI/FTC/TAF enthaltenden NRTI FTC und TAF stehen in Deutschland als Teil der folgenden Kombinationspräparate zur Behandlung einer HIV-Infektion zur Verfügung:

- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR06) [17]
- Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Descovy<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR17) [1]
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR08) [18]
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Genvoya<sup>®</sup>, ATC-Code: JA05AR18) [19]
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (Odefsey<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR19) [20]
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild<sup>®</sup>, ATC-Code: JA05AR09) [18]
- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Truvada<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR03) [21]

Zugelassene NRTI-Einzelpräparate sind:

- Emtricitabin (Emtriva<sup>®</sup>, ATC-Code J05AF09) [22]
- Abacavir (ABC, Ziagen<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF06) [23]
- Didanosin (ddI, Videx<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF02) [24]
- Lamivudin (3TC, Epivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF05) [25]
- Stavudin (d4T, Zerit<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF04) [26]
- Tenofovirdisoproxil (TDF, Viread<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF07) [27]
- Zidovudin (AZT, Retrovir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF01) [28]

Weitere zugelassene fixe NRTI-Wirkstoffkombinationen sind:

- Abacavir/Lamivudin (Kivexa<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR02) [7]
- Abacavir/Lamivudin/Zidovudin (Trizivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR04) [29]
- Zidovudin/Lamivudin (Combivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR01) [30]

Alle NRTI sind „falsche Substrate“ des HIV-Enzyms Reverse Transkriptase, die kompetitiv mit den natürlich vorkommenden Nukleosiden (Adenosin, Guanosin, Cytidin, Thymidin und Inosin) um den Einbau in die DNA durch die Reverse Transkriptase konkurrieren. Der Einbau der NRTI in die DNA führt zum Strangabbruch.

Aus pharmakokinetischer Betrachtung handelt es sich bei den NRTI um Prodrugs, die von den Zielzellen unverändert aufgenommen werden und intrazellulär sukzessive phosphoryliert werden. Das entsprechende Diphosphat – (im Fall von TFV) bzw. Triphosphatderivat stellt dann die biologisch aktive Substanz dar. Pharmakodynamisch konkurrieren FTC und 3TC mit Cytidin, AZT und D4T mit Thymidin (Pyrimidine), DDI mit Inosin, TFV mit Adenosin und ABC mit Guanosin (Purine). Diese Interaktionen sind nicht nur im Hinblick auf die Wirksamkeit wichtig, sondern auch für die Entwicklung von Kreuzresistenzen innerhalb der

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Gruppe der NRTI. So bewirkt beispielsweise eine Resistenz-assoziierte Mutation (RAM) im Codon 184 des Reverse Transkriptase-Gens den Austausch der Aminosäure Methionin zu Valin (M184V) nahe dem aktiven Zentrum der viralen Reverse Transkriptase und bewirkt eine Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber den Cytidin (Pyrimidin)-Analoge FTC und 3TC um mehr als das 100fache [22, 25, 31]. Die Wirksamkeit von TFV als Adenosin(Purin)-Analogon bleibt hierdurch weitgehend unbeeinträchtigt, obwohl alle Wirkstoffe zur Gruppe der NRTI gehören [1, 3].

Zu hochgradigen Resistenzen gegenüber allen NRTI, und damit auch gegenüber TFV, führen eine T69SSX-Mutation der viralen Reverse Transkriptase. Diese beinhaltet eine T69S-Mutation sowie die Insertion von  $\geq 2$  Aminosäuren (SS, SG oder SA) zwischen Position 69 und 70. In kombinierten Auftreten mit einer T215Y/F-Mutation entsteht eine Klassenresistenz gegenüber allen NRTI. Darüber hinaus führen Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der viralen Reverse Transkriptase ebenfalls zu Resistenzen gegenüber allen NRTI [28].

Kreuzresistenzen gegenüber anderen Wirkstoffklassen, wie PI, NNRTI oder Entry-Inhibitoren, bestehen nicht (siehe Modul 3).

**Protease-Inhibitoren (PI)**

Der in DRV/COBI/FTC/TAF enthaltende PI DRV steht in Deutschland auch als die Einzelsubstanz Prezista<sup>®</sup> zur Verfügung:

- Darunavir (Prezista<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE10) [2]

Weitere in Deutschland zur antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassene PI sind:

- Atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE08) [5]
- Lopinavir/Ritonavir (Kaletra<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE06) [6]
- Fosamprenavir (Telzir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE07) [32]
- Tipranavir (Aptivus<sup>®</sup>, ATC-Code J05AE09) [8]
- Indinavir (Crixivan<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE02) [9]
- Saquinavir (Invirase<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE01) [33]

Kombinationspräparate oder Ein-Tabletten-Regime mit PI und Wirkstoffen anderer Substanzklassen existieren bislang nicht, ebenso gibt es aktuell noch kein zugelassenes Einzel-Tabletten-Regime mit einem PI (siehe Modul 3).

PI hemmen selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polyproteine in virusinfizierten Zellen und verhindern dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel. Die höchste genetische Resistenzbarriere besitzt die Substanzklasse der PI und unter diesen insbesondere DRV [34]. Aufgrund der außerordentlich hohen Bindungskinetik von DRV an mehrere Epitope des aktiven Zentrums der HIV-1-Protease, benötigt das HI-Virus mehrere RAM

bevor eine klinisch relevante Reduktion der Wirksamkeit von DRV auftritt [28]. Die Passgenauigkeit und hohe Affinität führen einerseits zu einer hohen Resistenzbarriere dieser Substanz und andererseits zu einer guten Verträglichkeit im Vergleich zu anderen PI, deren Affinität zur Zielstruktur niedriger und deren Wirkung daher unspezifischer ist [35]. Aufgrund dieser Eigenschaften kommt es weniger häufig zu klinisch signifikanten RAM als unter Therapie eines anderen PI [34].

Alle PI, mit Ausnahme von DRV, werden ausschließlich zusammen mit dem pharmakokinetischen Verstärker RTV (Norvir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE03) [36] angewendet. DRV kann entweder mit RTV oder COBI (Tybost<sup>®</sup>, ATC-Code: V03AX03) [3] angewendet werden. Im einzigen PI-haltigen Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF wird DRV mit dem pharmakokinetischen Verstärker COBI kombiniert.

Die pharmakokinetischen Verstärker RTV und COBI sind potente Inhibitoren des Cytochrom-P450(CYP)-3A4-Isoenzym. Diese hemmen den Abbau von über CYP3A4 oxidierte Substanzen und verlängern somit die Halbwertszeit des PI [3, 36]. DRV unterscheidet sich von allen PI insbesondere durch die hohe genetische Resistenzbarriere (siehe Modul 3).

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

Das zu bewertende Präparat enthält keine NNRTI. Folgende NNRTI sind in Deutschland für eine antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen:

- Efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG03) [37]
- Nevirapin (Viramune<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG01) [38]
- Rilpivirin (Edurant<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG05) [39]
- Etravirin (Intelence<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG04, nur in Kombination mit einem pharmakokinetisch verstärktem PI und bei vorbehandelten Patienten) [40]

Weiterhin kommen NNRTI in folgenden Kombinationspräparaten zur Behandlung der HIV-Infektion vor:

- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR06, für vorbehandelte Patienten) [41]
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR08) [18]

Die NNRTI EFV, RPV und NVP binden außerhalb des katalytischen Zentrums an die Reverse Transkriptase. Dies bewirkt eine Konformationsänderung des Enzyms, die in einer Blockade des katalytischen Zentrums resultiert. Dieser Wirkmechanismus war in den frühen Entwicklungen der NNRTI (EFV und NVP) anfällig für die Entstehung von RAM, die bereits bei isoliertem Auftreten zu einer hochgradigen Resistenz führen können. Mit zunehmenden Erfahrungen und Entwicklungszyklen wurde die Resistenzbarriere verbessert (RPV). ETV hemmt direkt die katalytische Bindestelle der Reverse Transkriptase [18, 37-42].

### Entry-Inhibitoren

Das zu bewertende Präparat enthält keine Entry-Inhibitoren. Folgende Entry-Inhibitoren sind in Deutschland für eine antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen:

- Enfuvirtid (Fuzeon<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX07) [43]
- Maraviroc (Celsentri<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX09) [44]

Maraviroc (MVC) ist ein Antagonist von CCR5, einem Chemokinrezeptor, der für das Andocken und den Eintritt bestimmter HIV-Isolate in die Zielzelle nötig ist (siehe 2.1.2). CCR5 ist vorwiegend auf monozytären Immunzellen exprimiert, und HIV-Isolate, die auf den CCR5-Rezeptor angewiesen sind, werden als ‚monozytotrop‘ bezeichnet. Um das Ansprechen der Therapie vorherzubestimmen, muss vor der Anwendung von MVC zunächst der ausschließliche CCR5-Tropismus des HIV-1-Isolat nachgewiesen werden [44]. Enfuvirtid unterbindet den letzten Schritt des Viruseintritts in die Zielzelle. Es inhibiert die räumliche Umstrukturierung des viralen Glykoproteins gp41, die nötig ist, um über den zellulären CD4-Rezeptor die Fusion der viralen Membran mit der Membran der Wirtszelle zu ermöglichen[43].

### Integrase-Inhibitoren (INI)

Das zu bewertende Präparat enthält keine INI. Folgende INI sind in Deutschland für eine antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung einer HIV-Infektion zugelassen:

- Raltegravir (Isentress<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX08) [45]
- Dolutegravir (Tivicay<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX12) [46]

Weiterhin kommen diese INI in folgenden Kombinationspräparaten zur Behandlung der HIV-Infektion vor:

- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild<sup>®</sup>, ATC-Code: JA05AR09) [18]
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Genvoya<sup>®</sup>, ATC-Code: JA05AR18) [19]
- Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir (Triumeq<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR13) [47]

Die virale Integrase katalysiert den Transfer des HIV-Genoms in das Wirtsgenom und gehört zu den Schlüsselenzymen, die für die HI-Virusreplikation unerlässlich sind. Diese Integration läuft in vier aufeinanderfolgenden Schritten ab:

1. Bindung der Integrase an die virale DNA.
2. Prozessierung der viralen DNA.
3. Strangtransfer in die DNA des Wirtes.
4. Reparatur der entstandenen Lücken.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Alle derzeit zugelassenen INI hemmen den Strangtransfer (Schritt 3) der Integration [18, 45-47].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>SYMTUZA® ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.</p> <p>Die Entscheidung über eine Anwendung von SYMTUZA® sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p> <p><u>Abschnitt 4.2</u> [...] <i>ART-vorbehandelte Patienten</i> Eine Filmtablette SYMTUZA® einmal täglich mit einer Mahlzeit darf bei Patienten eingesetzt werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden, aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und &lt; 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von <math>\geq 100 \times 10^6</math> Zellen/l besitzen (siehe Abschnitt 4.1). [...]</p>	nein	26.09.2017	A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p><u>Abschnitt 5.1</u> [...] <i>Resistenz</i> Darunavir-Resistenz assoziierte Mutationen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V und L89V) der HIV-1-Protease wurden aus klinischen Studiendaten von ART-vorbehandelten Patienten abgeleitet. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Emtricitabin ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert. HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirafenamid exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation haben eine niedrige reduzierte Empfindlichkeit für Abacavir, Emtricitabin, Tenofovir und Lamivudin. Das klinische Resistenzprofil von Symtuza wird durch Darunavir, Emtricitabin und Tenofovirafenamid bestimmt. Cobicistat selektiert keine HIV-Resistenzmutationen, da es keine antivirale Aktivität hat. [...]</p>			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation mit Stand vom September 2017 entnommen [48].

### 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*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Keine	-

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

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation mit Stand vom September 2017 entnommen [48].

### 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 Zulassungsdaten des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zum Wirkmechanismus von DRV/COBI/FTC/TAF und der anderen in Deutschland bereits zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur 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 (2016). Descovy<sup>®</sup> Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
2. Janssen-Cilag (2007). PREZISTA<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Gilead Sciences (2013). Tybost<sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 12.09.2017.
4. Laskey SB, Siliciano RF (2014): A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nature reviews Microbiology*; 12(11):772-80.
5. Bristol-Myers-Squibb (2004). REYATAZ<sup>®</sup> 100 mg / 150 mg / 200 mg / 300 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
6. AbbVie (2001). Kaletra<sup>®</sup> 200 mg / 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2016.
7. ViiV Healthcare (2004). Kivexa<sup>®</sup> Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
8. Boehringer Ingelheim (2005). Aptivus<sup>®</sup> 250 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
9. MSD Sharp & Dohme (1996). CRIXIVAN<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
10. Lepist EI, Phan TK, Roy A, Tong L, Maclennan K, Murray B, et al. (2012): Cobicistat boosts the intestinal absorption of transport substrates, including HIV protease inhibitors and GS-7340, in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 56(10):5409-13.
11. Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Lee MS, Hong A, et al. (2010): Cobicistat (GS-9350): A Potent and Selective Inhibitor of Human CYP3A as a Novel Pharmacoenhancer. *ACS medicinal chemistry letters*; 1(5):209-13.
12. Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. (2005): 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 49(5):1898-906.
13. Birkus G, Wang R, Liu X, Kutty N, MacArthur H, Cihlar T, et al. (2007): Cathepsin A is the major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 51(2):543-50.
14. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. (2014): Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*; 67(1):52-8.
15. Bam RA, Yant SR, Cihlar T (2014): Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antiviral therapy*; 19(7):687-92.
16. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) (2016). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 055-001. Verfügbar unter: [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch\\_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20Oder%20HIV\\_Infektion.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20Oder%20HIV_Infektion.pdf). Abgerufen am: 30.05.2017.
17. Gilead Sciences (2007). Atripla<sup>®</sup> 600 mg / 200 mg / 245 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

18. Gilead Sciences (2013). Stribild® 150 mg / 150 mg / 200 mg / 245 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
19. Gilead Sciences (2015). Genvoya® 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
20. Gilead Sciences (2016). Odefsey® 200 mg / 25 mg / 25 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
21. Gilead Sciences (2005). Truvada® 200 mg / 245 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 12.09.2017.
22. Gilead Sciences (2003). Emtriva® 200 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
23. ViiV Healthcare (1999). Ziagen® 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
24. Bristol-Myers-Squibb (2000). VIDEX® 125 mg / 200 mg / 250 mg / 400 mg magensaftresistente Hartkapseln; Fachinformation. Stand: April 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
25. ViiV Healthcare (1996). Epivir® 150 mg / 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
26. Bristol-Myers-Squibb (1996). Zerit® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
27. Gilead Sciences (2002). Viread® 245 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
28. ViiV Healthcare (1995). Retrovir® 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
29. ViiV Healthcare (2001). TRIZIVIR® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
30. ViiV Healthcare (1998). Combivir® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
31. Melikian GL, Rhee SY, Taylor J, Fessel WJ, Kaufman D, Towner W, et al. (2012): Standardized comparison of the relative impacts of HIV-1 reverse transcriptase (RT) mutations on nucleoside RT inhibitor susceptibility. *Antimicrobial agents and chemotherapy*; 56(5):2305-13.
32. ViiV Healthcare (2004). Telzir® 700 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
33. Roche Pharma (1996). INVIRASE®; Fachinformation. Stand: November 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 12.09.2017.
34. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW (2016): HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*; 46:292-307.
35. Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, et al. (2007): Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *Journal of virology*; 81(24):13845-51.
36. AbbVie (1996). Norvir® 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

37. Bristol-Myers-Squibb (1999). SUSTIVA® 600 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 12.09.2017.
38. Boehringer Ingelheim (1998). Viramune® 400 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
39. Janssen-Cilag (2011). EDURANT® 25 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
40. Janssen-Cilag (2008). INTELENCE® 200 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
41. Gilead Sciences (2011). Eviplera® 200 mg / 25 mg / 245 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
42. Ren J, Stammers DK (2008): Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. Virus research; 134(1-2):157-70.
43. Roche Pharma (2003). Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2015. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
44. ViiV Healthcare (2007). CELSENTRI® 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
45. MSD Sharp & Dohme (2007). ISENTRESS® 400 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
46. ViiV Healthcare (2014). Tivicay® 10 mg / 25 mg / 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
47. ViiV Healthcare (2014). Triumeq® 50 mg / 600 mg / 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
48. Janssen-Cilag (2017): Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.