

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin /
Tenofoviralfenamid (Genvoya[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	24
2.4 Referenzliste für Modul 2	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF	13
Abbildung 2: Renaler Metabolismus von TDF	13
Abbildung 3: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF	14
Abbildung 4: Renaler Metabolismus von TAF	14
Abbildung 5: Einfluss des P-gp vermittelten Efflux auf die Absorption der P-gp Substrate TDF und TAF	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP (CYP3A[4])	Cytochrom P450 (Cytochrom P450 3A[4])
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DP	Diphosphat
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
EFV	Efavirenz
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
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	Resistenz-assoziierte Mutationen
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TAM	Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Genvoya®
ATC-Code:	J05AR18
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
11531108	EU/1/15/1061/001	150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg	30 Tabletten
11531120	EU/1/15/1061/002	150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 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.

Genvoya[®] ist eine Fixkombination aus dem Integrase-Inhibitor (INI) Elvitegravir (EVG), dem pharmakokinetischen Booster Cobicistat (COBI) und den nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF; ATC-Code JA05AR18) [1]; alle enthaltenen Substanzen sind bereits in verschiedenen antiretroviralen Einzel- und Kombinationsprodukten zugelassen und verfügbar¹. Die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TAF ist seit dem 19. November 2015 zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (>12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind, durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen.

Die in EVG/COBI/FTC/TAF enthaltenen antiretroviralen Substanzen greifen an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des 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 HIV 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

¹ TAF: Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1]; Descovy[®] (ATC-Code J05AR17) [2]; Odefsey[®] (ATC-Code J05AR19) [3].
 FTC: Emtriva[®] (ATC-Code J05AF09) [4, 5]; Truvada[®] (ATC-Code J05AR03) [6]; Atripla[®] (ATC-Code J05AR06) [7];
 Eviplera[®] (ATC-Code J05AR08) [8]; Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [9]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1];
 Descovy[®] (ATC-Code J05AR17) [2]; Odefsey[®] (ATC-Code J05AR19) [3].
 COBI: Tybost[®] (ATC-Code V03AX03) [10]; Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [9]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1].
 EVG: Vitekta[®] (ATC-Code J05AX11) [11] (als Einzelsubstanz ist EVG in Deutschland nicht verfügbar, die Rücknahme der EU-Zulassung wurde beantragt); Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [9]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1].

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.

- EVG ist ein HI-Virus Typ 1-INI. Die Integrase ist ein vom HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieses Enzyms verhindert den Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA und blockiert so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion [1].
- COBI ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der Cytochrom 3A-Unterfamilie der Cytochrome P450 (CYP). Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie EVG, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird. COBI selbst hat keine antiretrovirale Aktivität gegen HIV [1], sondern dient ausschließlich als Pharmakoenhancer.
- 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 Nukleotidanalogen enthält TFV bereits eine Phosphatgruppe und muss intrazellulär nur mehr zu TFV-Diphosphat (TFV-DP) phosphoryliert werden [1].

Resistenz/Kreuzresistenz

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

- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber EVG selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber EVG ist am häufigsten mit den primären Integrase-Mutationen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Mutationen, die in der Zellkulturselektion identifiziert wurden, waren H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q und R263K. HIV-1 mit den durch Raltegravir (RAL) selektierten Substitutionen T66A/K, Q148H/K und N155H zeigte eine Kreuzresistenz gegenüber EVG. Abhängig von der Art und Anzahl von Mutationen zeigen EVG-resistente Viren eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kreuzresistenz gegenüber dem INI RAL. Viren, die die Mutationen T66I/A exprimieren, bleiben weiterhin gegenüber RAL empfindlich, während die meisten anderen Mutationsmuster eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber RAL aufwiesen. Viren, die Resistenzmutationen gegenüber EVG oder RAL exprimieren, bleiben weiterhin gegenüber Dolutegravir (DTG) empfindlich.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Für COBI ist in vitro keine Resistenz nachweisbar, da die Substanz keine antivirale Wirkung aufweist.
- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber FTC selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber FTC ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert. FTC-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin (3TC), blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin (ddI), Stavudin, TFV und Zidovudin (AZT).
- 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. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation weisen eine geringfügig verminderte Empfindlichkeit gegenüber Abacavir (ABC), FTC, TFV und 3TC auf. 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 Tenofoviridisoproxil (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.

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 Dossier-relevanten Anwendungsgebiet, d. h. zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1, bei dem keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen nachweisbar sind, bei Kindern (≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg), wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind, stehen prinzipiell Wirkstoffe aus fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

- NRTI²:
 - ABC (Ziagen[®], ATC-Code: J05AF06) [12, 13]
 - FTC (Emtriva[®], ATC-Code: J05AF09) [4, 5]
 - 3TC (Epivir[®], ATC-Code: J05AF05) [14, 15]
 - TDF (Viread[®], ATC-Code: J05AF07) [16-19]
 - AZT (Retrovir[®], ATC-Code: J05AF01) [20-23]
 - Fixkombination: ABC/3TC (Kivexa[®], ATC-Code: J05AR02)³ [24]
 - Fixkombination: AZT/3TC (Combivir[®], ATC-Code: J05AR01) [25]
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):
 - Efavirenz (EFV; Sustiva[®], ATC-Code: J05AG03) [26, 27]
 - Etravirin (ETV; Intelence[®], ATC-Code: J05AG04)⁴ [28-30]
 - Nevirapin (NVP; Viramune[®] und Viramune Retard[®], ATC-Code: J05AG01) [31-35]
- Protease-Inhibitoren (PI):
 - Atazanavir (ATV; Reyataz[®], ATC-Code: J05AE08) [36]
 - Darunavir (DRV; Prezista[®], ATC-Code: J05AE10) [37-42]
 - Fosamprenavir (FPV; Telzir[®], ATC-Code: J05AE07) [43, 44]
 - Lopinavir/Ritonavir (LPV/r; Kaletra[®], ATC-Code: J05AE06) [45-47]
 - Ritonavir (RTV; Norvir[®], ATC-Code: J05AE03) (als Booster) [48-50]
 - Tipranavir (TPV; Aptivus[®], ATC-Code: J05AE09)⁴ [51]
- INI:
 - DTG (Tivicay[®], ATC-Code: J05AX12) [52]
 - RAL (Isentress[®], ATC-Code: J05AX08) [53-55]
- Entry-Inhibitoren:
 - Maraviroc (MVC; Celsentri[®], ATC-Code: J05AX09)⁴ [56]
 - Enfuvirtid (T-20; Fuzeon[®], ATC-Code: J05AX07)⁴ [57]

²Die NRTI Stavudin (Zerit[®]) und Didanosin (Videx[®]) wurden hier nicht mehr berücksichtigt, da sie zwar noch zugelassen und verfügbar sind, der pharmazeutische Unternehmer jedoch für beide Produkte die globale Marktrücknahme angekündigt hat.

³ Bei Patienten <25 kg ist Kivexa als Fixkombination nicht zugelassen.

⁴ Diese Wirkstoffe sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen.

Wirkstoffklasse 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 Nucleosiden 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 AZT zur Klasse der Thymidin-Analoga gehört (Pyrimidin-Basen); ABC ist ein Guanosin-Analogon, TAF und TDF sind Adenosin-Analoga (Purin-Basen).

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 nucleosidanalogen Hemmstoffe beschränkt. AZT behält seine antiretrovirale Aktivität gegen 3TC-resistente HI-Viren vom Typ 1 [14, 15]. FTC-resistente Viren waren kreuzresistent gegenüber 3TC, blieben jedoch weiterhin empfindlich gegenüber anderen NRTI (AZT, ABC), allen NNRTI und allen PI. Viren mit einer Resistenz gegen AZT und NNRTI blieben empfindlich gegenüber FTC [4, 5].

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 AZT auf. 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 [20-23]. Die TAM allein führen nicht zu einer ausgeprägten Kreuzresistenz gegenüber den anderen Nucleosidanaloga, 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 [20-23].

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 [12, 13]. In den Zulassungsstudien zeigten Isolate von nicht-vorbehandelten Patienten mit virologischem Versagen auf ein ABC-haltiges Therapieregime 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 und TFV behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Die Anwesenheit von M184V mit K65R führt zur Kreuzresistenz zwischen ABC und 3TC; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen ABC 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 [13].

Die beiden Adenosin-Analoga TAF und TDF unterscheiden sich ebenfalls deutlich: TAF ist wie 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” [58]. 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.

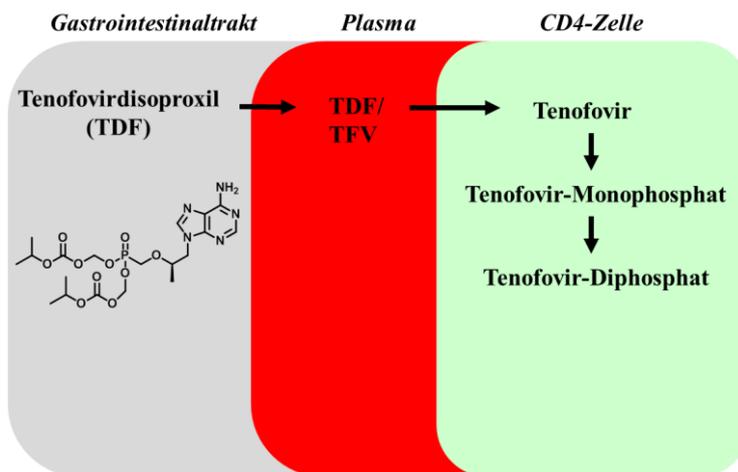


Abbildung 1: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TDF

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.

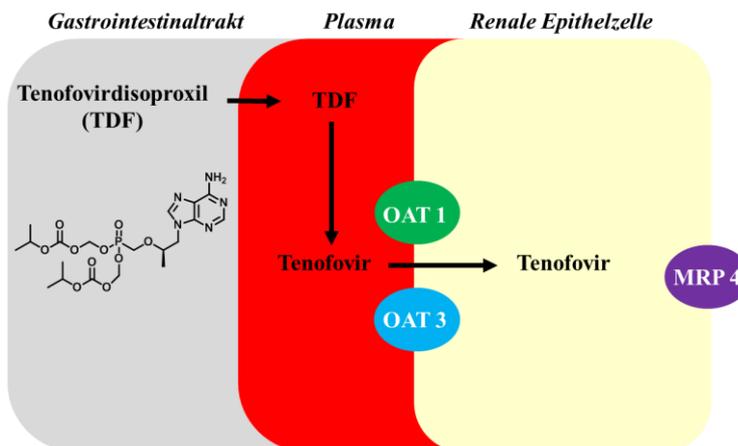


Abbildung 2: Renaler Metabolismus von TDF

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) [59]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten [60, 61]. 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 [60].

Im Gegensatz zu TDF weist der neue Wirkstoff TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf [62] und wird nach unveränderter Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt erst in den CD4-Zielzellen in TFV und konsekutiv TFV-DP umgewandelt [63]. Katalysiert wird diese Reaktion von der primär in Lymphozyten enthaltenen lysosomalen Protease Cathepsin A [64, 65].

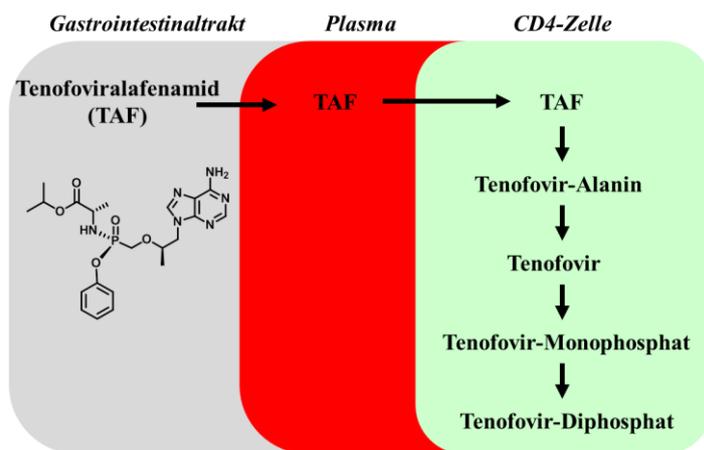


Abbildung 3: Metabolisierung und intrazelluläre Aktivierung von TAF

CD4=Cluster of Differentiation 4, TAF=Tenofviralfenamid

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

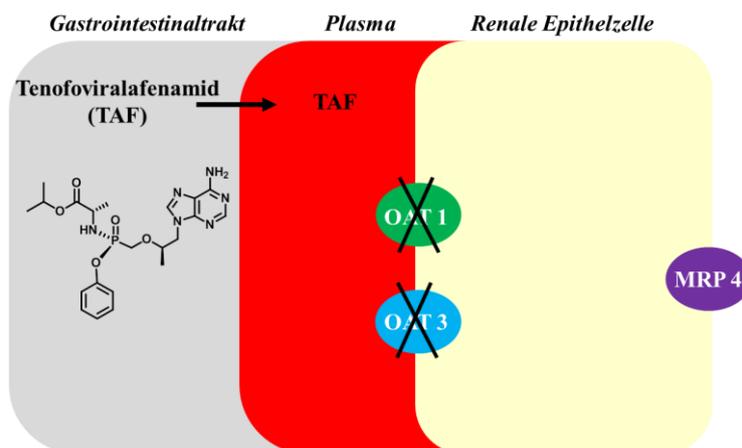


Abbildung 4: Renaler Metabolismus von TAF

MRP=Multidrug Resistance Protein, OAT=Organischer Anionen-Transporter, TAF=Tenofviralfenamid

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 Verstoffwechselung 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 [66]. 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 [62]. 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 mg⁵ 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 RTV und COBI zugrunde [67-70]. 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.

⁵ In Kombination mit pharmakokinetischen Boostern.

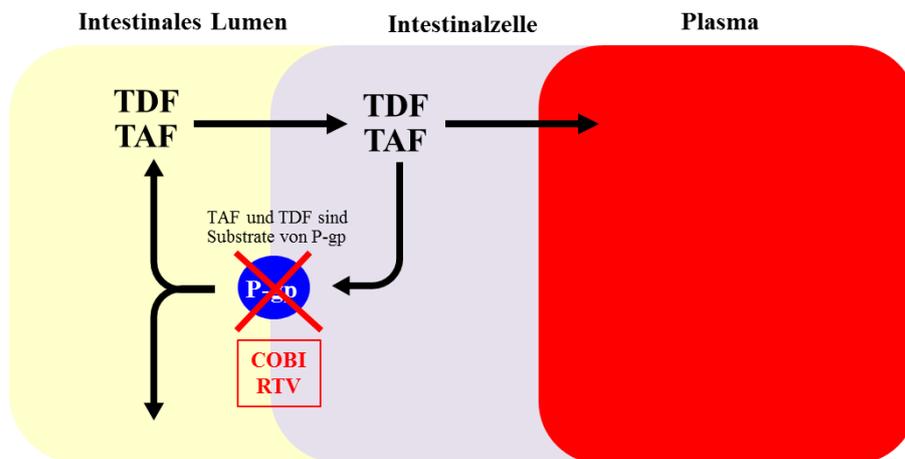


Abbildung 5: Einfluss des P-gp vermittelten Efflux auf die Absorption der P-gp Substrate TDF und TAF

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 PI (Boosterung mit RTV oder COBI: PI/r oder PI/co) und dem 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.

Wirkstoffklasse NNRTI

NNRTI binden direkt in einer den NNRTI gemeinsamen Bindetasche der RT von HIV-1 und inhibieren ihre Funktion durch allosterische Hemmung [71]. Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt [26-35] 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 [26, 27].

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) [31-35].

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 [28-30].

Wirkstoffklasse PI

PI blockieren selektiv das viruspezifische 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 CYP3A4-Isoenzym den Abbau von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen hemmt [48, 49].

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 beinhaltete, wiesen ebenfalls häufig den zuvor beschriebenen I50L-Phänotyp auf [36].

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 [37-42].

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 [43, 44].

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 korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir [45-47].

Die Reduktion der antiretroviralen Aktivität von RTV ist hauptsächlich mit den Protease-Mutationen V82A/F/T/S und I84V 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 [48, 49].

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 [51].

Wirkstoffklasse 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 [72, 73]. INI hemmen die katalytische Aktivität der Integrase und verhindert dadurch das Ausbreiten der Virusinfektion (siehe Abschnitt 2.1.2) [53-55].

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 [53-55].

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 (<2-fache Veränderung gegenüber dem Wildtypvirus), außer im Falle der Q148-Mutation, bei der in Kombination mit Sekundärmutationen eine 5-10-fache oder höhere Veränderung beobachtet wird. Behandlungsbedingte Integrase-Resistenz trat typischerweise bei Patienten mit Viren mit einer bekannten Q148-Mutation (zu Studienbeginn oder in der Anamnese) auf [52].

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 [73].

Wirkstoffklasse 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 steht in Abhängigkeit zur 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 [56].

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 [57].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Genvoya[®] wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) wie folgt angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg • Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. <p>Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.</p> <p>Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.</p>	Nein	19. November 2015 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 8. Dezember 2017	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt: Auszug aus 4.2: Ältere Patienten</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Eine Dosisanpassung von Genvoya bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich. Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung erlauben. Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl < 30 mL/min sollte keine Therapie mit Genvoya eingeleitet werden, da zur Anwendung von Genvoya bei dieser Patientenpopulation nur begrenzte Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Genvoya sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Genvoya nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Genvoya bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht < 25 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Auszug aus 4.4:</p> <p><i>Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion</i></p> <p>Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen. Tenofoviralfenamid ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv. Das Absetzen der Therapie mit Genvoya bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Genvoya absetzen, sollten für mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden.</p> <p><i>Lebererkrankung</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen. Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.</p> <p><i>Gewicht und metabolische Parameter</i></p> <p>Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapie Richtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.</p> <p><i>Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero</i></p> <p>Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.</p> <p><i>Immun-Reaktivierungs-Syndrom</i></p> <p>Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.</p> <p><i>Opportunistische Infektionen</i></p> <p>Patienten, die Genvoya oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p><i>Osteonekrose</i></p> <p>Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.</p> <p><i>Nephrotoxizität</i></p> <p>Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).</p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</i></p> <p>Bestimmte Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Genvoya angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation). Genvoya darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Genvoya darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>In einer klinischen Studie (GS-US-292-0106), in der Genvoya bei 23 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten mit einem mittleren Alter von 10 Jahren (Spanne: 8-11 Jahre) angewendet wurde, waren die mittleren Elvitegravir-, Cobicistat-, Emtricitabin-, Tenofovir- und Tenofoviralfenamid-Expositionen höher (20-80%) als die mittleren Expositionen, die bei Erwachsenen erreicht wurden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Auszug aus 5.1:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p><u>HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten</u></p> <p>In den Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Genvoya einmal täglich (n=866) oder Elvitegravir 150 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) 245 mg (EVG/COBI/FTC/TDF) einmal täglich (n=867). Das mittlere Alter betrug 36 Jahre (Spanne: 18–76), 85% waren männlich. 57% waren weiß, 25% farbig, 10% waren asiatischer und 19% hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma zu Studienbeginn betrug 4,5 log₁₀ Kopien/ml (Spanne: 1,3–7,0), 23% der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von >100.000 Kopien/ml. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 427 Zellen/mm³ (Spanne: 0–1.360), 13% hatten eine CD4-Zellzahl <200 Zellen/mm³. Genvoya zeigte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf <50 Kopien/ml statistische Überlegenheit gegenüber EVG/COBI/FTC/TDF in Woche 144. Der Unterschied betrug 4,2% (95% KI: 0,6%-7,8%). Die gepoolten Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 3 der Fachinformation aufgeführt. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber Studienbeginn betrug nach 48 Wochen 230 Zellen/mm³ bei den mit Genvoya behandelten Patienten und 211 Zellen/mm³ bei den mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelten Patienten (p=0,024) und nach 144 Wochen 326 Zellen/mm³ bei den mit Genvoya behandelten Patienten und 305 Zellen/mm³ bei den mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelten Patienten (p=0,06).</p> <p><u>HIV-1-infizierte virologisch supprimierte Patienten</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0109 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieumstellung von entweder Efavirenz (EFV)/Emtricitabin (FTC)/TDF, FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir) oder EVG/COBI/FTC/TDF auf Genvoya in einer randomisierten, offenen Studie bei virologisch supprimierten (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen (n=1.436) untersucht. Die Patienten mussten durch ihre Ausgangstherapie seit mindestens 6 Monaten stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml) und durften vor Studienbeginn kein HIV-1 aufweisen, das Resistenzmutationen gegenüber einem der Wirkstoffe von Genvoya hatte. Die Patienten wurden zu Studienbeginn im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder der Umstellung auf Genvoya (n=959) oder dem Verbleib auf ihrem antiretroviralen Regime zu Studienbeginn (n=477) zugeteilt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41 Jahre (Spanne: 21–77), 89% waren männlich, 67% waren weiß und 19% waren farbig. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 697 Zellen/mm³ (Spanne: 79–1.951). Die Patienten wurden nach ihrem vorherigen Therapieregime stratifiziert. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 42% der Patienten FTC/TDF plus Atazanavir (geboostert entweder mit Cobicistat oder Ritonavir), 32% der Patienten EVG/COBI/FTC/TDF und 26% der Patienten EFV/FTC/TDF. Die Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Genvoya war dem Verbleib auf dem Behandlungsregime zu Studienbeginn in Bezug auf die Aufrechterhaltung eines HIV-1-RNA-Werts <50 Kopien/ml überlegen (Tabelle 4 der Fachinformation).</p> <p><u>HIV-1-infizierte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>In der Studie GS-US-292-0112 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Genvoya in einer offenen klinischen Studie mit 242 HIV-1-infizierten Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (eGFR_{CG}: 30–69 ml/min) untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Umstellung auf Genvoya seit mindestens 6 Monaten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml). Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 24–82), wobei 63 Patienten (26%) 65 Jahre oder älter waren. 79% waren männlich, 63% waren weiß, 18% waren farbig, 14% waren asiatischer und 13% hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Zu Studienbeginn hatten 80 Patienten (33%) eine eGFR_{CG} <50 ml/min und 162 Patienten eine eGFR_{CG} ≥50 ml/min. Die mediane eGFR zu Studienbeginn betrug 56 ml/min. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 664 Zellen/mm³ (Spanne: 126-1.813). 144 Wochen nach der Umstellung auf Genvoya hatten 83,1% (197/237 Patienten) weiterhin einen HIV-1-RNA-Wert von <50 Kopien/ml.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF nach 144-wöchiger Behandlung mit einer geringeren Verminderung der Knochendichte, gemessen mittels DXA-Analyse von Hüftknochen (mittlere Veränderung -0,8% vs. -3,4%, p<0,001) und Lendenwirbelsäule (mittlere Veränderung -0,9% vs. -3,0%, p<0,001), einher. Verbesserungen der Knochendichte wurden 96 Wochen nach der Umstellung von einem TDF-haltigen Behandlungsregime auf Genvoya</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>festgestellt, verglichen mit der Beibehaltung des TDF-haltigen Behandlungsregimes.</p> <p><u>Veränderungen der Werte der Nierenfunktion</u></p> <p>In Studien mit nicht vorbehandelten Patienten ging die Behandlung mit Genvoya im Vergleich zu EVG/COBI/FTC/TDF mit einer geringeren Auswirkung auf die renalen Sicherheitsparameter (gemessen nach 144-wöchiger Behandlung mittels der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten glomerulären Filtrationsrate und dem Protein-Kreatinin-Quotienten im Urin und nach 96-wöchiger Behandlung mittels dem Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin) einher (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Über die 144-wöchige Behandlung setzte kein Patient Genvoya aufgrund eines therapiebedingten renalen unerwünschten Ereignisses ab im Vergleich zu 12 Patienten, die EVG/COBI/FTC/TDF absetzten ($p < 0,001$). Bei Patienten, die zu Genvoya wechselten, wurde im Vergleich zu denen, die ein TDF-haltiges Regime beibehielten, bis Woche 96 ein verbessertes renales Sicherheitsprofil aufrechterhalten.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>In der Studie GS-US-292-0106 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Genvoya in einer offenen Studie bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg (n=50) (Kohorte 1) sowie bei virologisch supprimierten Kindern im Alter von 8 bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von > 25 kg (n=23) (Kohorte 2) untersucht. Bei den Patienten in Kohorte 1 betrug das mittlere Alter 15 Jahre (Spanne: 12-17). 44% waren männlich, 12% waren asiatischer Abstammung und 88% waren farbig. Zu Studienbeginn lag der mittlere HIV-1-RNA-Wert im Plasma bei $4,6 \log_{10}$ Kopien/ml, die mediane CD4-Zellzahl bei 456 Zellen/mm^3 (Spanne: 95-1.110) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 23% (Spanne: 7-45%). Insgesamt hatten 22% der Patienten zu Studienbeginn einen Plasma-HIV-1-RNA-Wert von > 100.000 Kopien/ml. In Woche 48 war die virologische Ansprechrate gegenüber Genvoya bei den nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen vergleichbar mit den Ansprechraten aus Studien mit nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen. Bei mit Genvoya behandelten Patienten erreichten 92% (46/50) einen HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Studienbeginn lag in Woche 48 bei 224 Zellen/mm^3. Bei drei Patienten kam es bis Woche 48 zum virologischen Versagen; es gab keine Hinweise auf eine virologische Resistenz gegenüber Genvoya. Bei den Patienten in Kohorte 2 betrug das mittlere Alter 10 Jahre (Spanne: 8-11), und das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn lag bei 32 kg (Spanne: 26-58). 39% waren männlich, 13% waren asiatischer Abstammung und 78% waren farbig. Zu Studienbeginn lag die mediane CD4-Zellzahl bei 969 Zellen/mm^3 (Spanne: 603-1.421) und der mediane prozentuale Anteil von CD4-Zellen bei 39% (Spanne: 30-51%). Nach Umstellung auf Genvoya blieben in Woche 48 100% (23/23) der Patienten in Kohorte 2 supprimiert (HIV-1-RNA-Wert von < 50 Kopien/ml). Die mittlere Änderung der Zahl und des prozentualen Anteils der CD4-Zellen lag im Vergleich zu Studienbeginn in Woche 48 bei -90 Zellen/mm^3 und $-1,3\%$. Bis Woche 48 war eine Resistenzanalyse des HI-Virus für keinen der Patienten durchführbar. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Genvoya eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>			

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

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

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 8. Dezember 2017 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Genvoya[®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 19. November 2015 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechender Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder (≥6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥25 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p>	

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 Genvoya[®] 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Dezember 2017.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [3] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [6] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [7] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [8] Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [9] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [10] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Januar 2017.
- [11] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [12] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [13] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [14] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [15] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [16] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [17] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [18] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [19] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [20] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [21] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [22] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [23] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [24] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [25] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [26] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [27] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [28] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [29] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [30] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [31] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [32] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [33] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [34] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [35] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [36] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: September 2017.
- [37] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [38] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [39] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [40] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [41] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [42] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [43] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [44] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [45] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [46] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [47] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [48] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [49] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [50] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [51] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [52] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [53] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [54] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [55] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [56] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.
- [57] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: Dezember 2015.
- [58] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.
- [59] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [60] Spinner CD, Buhk T. 7. Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [61] Röling J, Schmid H, Fischereider M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. Clin Infect Dis. 2006 May 15;42(10):1488-95.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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 pharmaceutics.* 2013 Feb 4;10(2):459-66.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC medicine.* 2012;10:34.
- [73] Stock I. Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion. *Arzneimitteltherapie.* 2012;30:187-96.