

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca)*

ViiV Healthcare GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.05.2018

# 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 .....	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	25
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	26
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	26

**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: In Deutschland zugelassene Integrase-Inhibitoren .....	13
Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Vertreter der NRTIs.....	13
Tabelle 2-5: In Deutschland zugelassene Vertreter der NNRTIs.....	14
Tabelle 2-6: In Deutschland zugelassene Vertreter der PIs .....	15
Tabelle 2-7: In Deutschland zugelassene Vertreter der Fusions-Inhibitoren.....	16
Tabelle 2-8: In Deutschland zugelassene Kombinationstherapien .....	16
Tabelle 2-9: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	18
Tabelle 2-11: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	25

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Empfohlene und alternative Therapiekombinationen .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2DR	2-Drug Regimen
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR-5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CYP	Cytochrom P450
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACS	European AIDS Clinical Society
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
Gp 41	Glykoprotein 41
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	Intergrase-Strangtransfer-Inhibitor
KHK	Koronare Herzkrankheit
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
UGT	Glucuronid-konjugierendes Enzym

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dolutegravir/Rilpivirin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Juluca*</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AR21</b>

\* Juluca ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der ViiV Unternehmens-Gruppe

*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
13571514	EU/1/18/1282/001	50 mg/25 mg	30
13571572	EU/1/18/1282/002	50 mg/25 mg	90

### 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.*

Das zu bewertende Arzneimittel Juluca enthält als Festkombination die Wirkstoffe Dolutegravir und Rilpivirin und wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) eingesetzt.

**Dolutegravir** zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) oder üblicherweise (und hier im Folgenden) kurz als Integrase-Inhibitoren (INI) bezeichnet. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen DNA hemmt (1). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.

**Rilpivirin** ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) mit einer *In-vitro*-Aktivität gegen Wild-Typ-Viren und einer Vielzahl von NNRTI-resistenten Viren (2). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (3). Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI von HIV-1. Es hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ , agiert jedoch über eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-Reverse-Transkriptase (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 Arzneimittel Juluca ist die Festkombination aus dem Integrase-Inhibitor Dolutegravir und dem NNRTI Rilpivirin. Juluca ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind (<50 Kopien/ml HIV-1 RNA), die seit mindestens 6 Monaten auf

einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen (5).

Neben **Integrase-Inhibitoren** (INI) und Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (**NNRTI**) stehen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion auch Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur Verfügung: **Nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)**, **Protease-Inhibitoren (PI)** und **Entry-Inhibitoren**.

Die Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen greifen in verschiedene Phasen des Replikationszyklus des HI-Virus ein. In Deutschland stehen Vertreter aus allen Klassen zur Therapie zur Verfügung, jedoch stellen nicht alle präferierte Therapieoptionen dar. Der Einsatz einer antiretroviralen Therapie (ART) sollte so frühzeitig wie möglich nach der Diagnosestellung einsetzen, erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen (6). Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u. a. am bisherigen Verlauf der Infektion, an evtl. vorliegenden Resistenzen, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und –morbidityen sowie der Verträglichkeit der Medikamente. Ziel der ART ist es, durch die maximale Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, wodurch die Immunfunktion verbessert und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen reduziert werden, das Risiko zur Krankheitsprogression zu vermindern sowie die Lebensqualität zu verbessern und das Überleben zu verlängern, sowie das Transmissionsrisiko zu verringern (7).

**Wahl der ART nach aktuellen Leitlinien**

Generell werden in der aktuellen Fassung der deutsch-österreichischen Leitlinien für die Initialtherapie Kombinationen aus drei Wirkstoffen empfohlen und Zweifachkombinationen oder Monotherapien nicht empfohlen (6). Es werden folgende Empfehlungen gegeben:

Abbildung 1: Empfohlene und alternative Therapiekombinationen

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p><b>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAF/FTC<sup>1</sup></li> <li>- Abacavir/Lamivudin<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Alternative:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TDF/FTC<sup>3</sup></li> <li>- TDF + Lamivudin</li> </ul>	+
	<p><b>INI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolutegravir</li> <li>- Raltegravir</li> <li>- Elvitegravir/c (+TAF/FTC)</li> </ul> <p><b>NNRTI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rilpivirin<sup>4</sup></li> </ul> <p><b>PI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Darunavir/r/c</li> </ul> <p><b>Alternative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atazanavir/r oder Atazanavir/c</li> </ul>

<sup>1</sup> Kein Einsatz bei Schwangerschaft

<sup>2</sup> Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B\*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml oder hohem kardiovaskulärem Risiko

<sup>3</sup> TDF = Tenofovir-Disoproxil-Fumarat, - Phosphat, -Maleat oder -Succinat, auch in Eintablettenregimen (TDF/FTC/RPV; TDF/FTC/EVG/c)

<sup>4</sup> Nicht bei HIV-RNA >100.000 Kopien/ml (keine Zulassung)

Quelle: (6)

Diese genannten Therapieempfehlungen gelten zunächst für die Initialtherapie, finden jedoch auch bei Therapieumstellungen Anwendung, indem aus den vorhandenen Optionen - unter Beachtung von patientenindividuellen Faktoren - bestmöglich wirksame und verträgliche Therapieoptionen identifiziert werden, die zudem in Bezug auf die Therapieadhärenz die besten Erfolgsaussichten beinhalten (bevorzugt Fixkombinationen) (6). Grundsätzliches Ziel einer Umstellung ist die Erhaltung der Virussuppression, Beseitigung oder Verbesserung von Nebenwirkungen, Verbesserung von Komorbiditäten und Verbesserung der Lebensqualität (6).

In den deutsch-österreichischen Leitlinien wird ausgeführt, dass bei stabil virologisch supprimierten Patienten ein Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder bei einem Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden kann. Umstellungen sind dann unproblematisch, wenn in Vergleichsstudien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt wurde. Für Dolutegravir/Rilpivirin wird das Vorliegen solcher adäquaten Studienergebnisse explizit erwähnt (6). Auch zum Therapiewechsel nach Therapieversagen geben die deutsch-österreichischen Leitlinien detaillierte Empfehlungen (6).

In der aktuellen Leitlinie der European AIDS Clinical Society (EACS) werden zu den Umstellszenarien genauere Empfehlungen gegeben und es wird speziell nach der Situation unterschieden, in der die Umstellung erfolgen soll (8). Es kommen Therapieumstellungen nach virologischem Versagen und Umstellungen bei bestehender Virussuppression („Switch“) in Frage:

#### *Therapieumstellung nach virologischem Therapieversagen*

In der Situation mit unvollständiger Suppression bei Patienten (>200 Kopien/ml) innerhalb von ca. 6 Monaten nach Therapiebeginn oder einem Rebound der Viruslast (>50 Kopien/ml nach vorher nicht nachweisbarer Viruslast) sollte die ART umgestellt werden. Das Ziel der Umstellung auf aktive und potentiell aktive Medikamente bzw. Kombinationen ist es, innerhalb von 6 Monaten eine Viruslast von <50 Kopien/ml zu erreichen. Dafür sollen mindestens 2, bevorzugt aber 3 Substanzen im neuen Therapieregime enthalten sein, wobei die Resistenzmuster zu berücksichtigen sind. Wenn mehrere Optionen für das neue Therapieregime verfügbar sind, dann ist anhand der folgenden Kriterien zu entscheiden: Einfachheit des Regimes, Beurteilung des Toxizitätsrisikos, der Arzneimittelwechselwirkungen und zukünftiger Salvage-Therapieoptionen. (8)

#### *Therapieumstellung bei Patienten mit Virussuppression:*

Auch bei Patienten mit bestehender Virussuppression können Therapieumstellungen medizinisch indiziert und empfohlen sein. Gründe für eine Therapieumstellung bei diesen Patienten können eine dokumentierte Toxizität, Arzneimittelwechselwirkungen, geplante Schwangerschaften, Vereinfachung der Therapie, Altern und/oder Komorbidität oder Verhütung von Langzeittoxizität sein. In bestimmten Konstellationen kann auch der Beginn einer HCV-Therapie ein Umstellgrund sein. Dolutegravir ist in Verbindung mit Rilpivirin bereits als Medikamentenklassen-sparende Umstellungstherapie uneingeschränkt für virologisch suppressierte Patienten empfohlen. (8)

Bei der Unterteilung innerhalb der Indikation für Dolutegravir/Rilpivirin in zwei Teilpopulationen (mit bzw. ohne Umstellindikation), die der G-BA im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen hat, werden als

Umstellindikation nur bestehende Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten genannt (9). Es ist dabei jedoch hervorzuheben, dass in der EACS-Leitlinie zusätzlich vier Umstellindikationen genannt werden, die sich in Übereinstimmung mit dem Hintergrund des Wirkstoff-sparenden Therapiekonzepts bei lebenslanger Therapie auf zukünftige Ereignisse beziehen (8). Insofern wird in EACS anerkannt, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen/Komplikationen eine Therapieumstellung im vorliegenden Indikationsgebiet (virologisch supprimierte Patienten) begründet, sondern auch zukünftige Ereignisse, mit dem Ziel, diese zu vermeiden bzw. die Lebensqualität zu verbessern oder Komorbiditäten besser therapieren zu können. Die Praxisrelevanz der Unterteilung der Patienten in der vorliegenden Indikation nach der engen Auslegung der „Umstellindikation“ wie vom G-BA vorgenommen (9), ist angesichts der Veränderung der Behandlungsstrategie, die insbesondere durch die Dolutegravir/Rilpivirin-Therapie im Rahmen von 2DR beschrieben wird, fraglich. Der vorausschauenden Umstellung der ART auf 2DR kommt im Patientenkollektiv der vorliegenden Indikation ebensolche medizinisch-therapeutische Bedeutung zu, wie der unmittelbaren Reaktion auf bereits eingetretene Ereignisse.

### **Medizinischer Bedarf**

Obwohl also in den letzten Jahren die Zahl an hochwirksamen und weitestgehend gut verträglichen ART angestiegen ist, ist eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HIV-Viren noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-Infizierte (ab Diagnosestellung). Gleichzeitig hat sich der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns im Zuge neuer Studien und Erkenntnisse chronologisch nach vorn verlagert, in dem alle wesentlichen und relevanten Leitlinien (6, 8, 10, 11) schon seit einigen Jahren den intraindividuellen Beginn einer ART auch bei unsymptomatischen Patienten – unabhängig von deren CD4-Zellzahl – so zeitnah wie möglich nach der Diagnosestellung empfehlen. Gekoppelt mit der durch die hohe Wirksamkeit moderner ART in den letzten 20 Jahren stetig gesunkenen Mortalität bei HIV-Infizierten, die zu einer deutlich gestiegenen Lebenserwartung geführt hat (12, 13), führen diese positiven Entwicklungen jedoch dazu, dass insgesamt vor dem Hintergrund einer lebenslangen Therapie, die kumulierte Medikations-Exposition für HIV-Infizierte sehr hoch ist und weiter zunimmt. Dies kann wiederum verstärkt zu Langzeit-Toxizitäten führen, die sich speziell auf Leber, Niere, KHK und Knochen kumulativ negativ auswirken können (13-17). Eine HIV-Infektion führt darüber hinaus trotz moderner ART, deren Primärziel die Unterdrückung der Virusreplikation ist, zu einem Zustand chronischer Inflammation, der über die Dekaden einer HIV-Infektion erhalten bleibt und neben oben genannten potentiellen medikamentenassoziierten Toxizitäten ein unabhängiges Risiko beispielweise für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, die behandlungsbedürftig sein können (13, 18).

Dazu kommt, dass verstärkt bei älteren HIV-Patienten durch Komorbiditäten (13, 19) und dadurch verabreichte weitere medikamentöse Therapien weitere Komplikationen in Folge von Polypharmazie auftreten (13, 20).

Über die letzten Jahre konnte wiederholt gezeigt werden, dass Wirkstoffe einer ART bei langjähriger, kumulativer Anwendung zu substanzvermittelten Krankheitszuständen führen können. So wurde beispielsweise erst kürzlich gezeigt, dass eine kumulative Exposition des in den Leitlinien empfohlenen PI Darunavir ein unabhängiges Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung darstellt (21). Im Ergebnis mehrerer RCT wurde gezeigt, dass das ebenfalls in den Leitlinien empfohlene Tenofovir Disproxil Fumarat (TDF) zu einer signifikanten Verringerung der glomerulären Filtrationsrate führt (22). In HIV-Kohortenstudien, u.a. in der euroSIDA-Kohorte wurde gezeigt, dass TDF – und kein anderer Bestandteil der ART – mit häufigeren Knochenbrüchen assoziiert ist (23). Dies bedeutet, dass potenziell alle Komponenten einer ART, die in der Regel aus 3 aktiven Substanzen besteht, einerseits zu spezifischen Langzeit-Toxizitäten führen können (14-17), darüber hinaus gilt es, Interaktionen mit weiteren Medikamenten zu berücksichtigen.

Bei diesen Überlegungen darf das Primärziel der ART nicht aus dem Blick verloren werden, nämlich die dauerhafte Suppression der Virusreplikation. Bei diesem Ziel ist das individuelle Resistenzprofil, die Therapiegeschichte, Begleiterkrankungen und Unverträglichkeiten – sowie Einfachheit der Einnahme und weitere Faktoren der Therapieadhärenz zu berücksichtigen. All dies führt dazu, dass die Zahl effektiver Therapieregimes, bzw. Substanzkombinationen, trotz der so deutlich verbesserten Ausgangssituation bezüglich verfügbarer Wirkstoffklassen und einzelner Medikamente und Medikamenten-Kombinationen im Laufe der Erkrankung immer geringer werden, gerade vor dem Hintergrund, dass für eine optimale und dauerhafte Virussuppression stets Substanzkombinationen verwendet werden sollen, die mindestens 2 unterschiedliche Ansatzpunkte im viralen Replikationszyklus als Zielstrukturen haben.

Daraus ergibt sich ein medizinischer Bedarf, der ungeachtet der positiven Entwicklungen weiter besteht oder sogar noch zunimmt. Dieser Bedarf hat insgesamt zur Folge, dass von Beginn an möglichst medikamentenoptimiert therapiert werden sollte. Dies bedeutet damit automatisch, dass von Therapiebeginn an auf hochwirksame und gut verträgliche antiretrovirale Kombinationstherapien eingestellt werden sollte. Auf solch hochwirksamen Therapieregimen sollten Patienten möglichst lange bezüglich des Haupttherapieziels erfolgreich bleiben können und – das ist der sich aus den Darstellungen bis hierher unmittelbar ergebende neue Aspekt – diese sollten aus möglichst wenigen Einzelwirkstoffen bestehen. Auch vor dem historischen Hintergrund der sukzessiven Verfügbarkeit der heute bekannten Therapieoptionen, die anfänglich bei weitem noch nicht die Wirksamkeit moderner ART aufwiesen, weshalb man zunächst zwangsläufig versuchen musste, so viele Wirkstoffe wie möglich (und verträglich) zu kombinieren, besteht auch gegenwärtig die Initialtherapie nach den Leitlinienempfehlungen noch aus 3 (oder sogar 4) Substanzen (in der Regel 2 NRTI kombiniert mit einem Integrase-Inhibitor (INI), der im Falle von Elvitegravir mit einem pharmakologischen Booster kombiniert werden muss, oder mit einem Nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem Protease-Inhibitor (PI) (ggfs. zuzüglich einem Booster). Dies ist im Einklang mit der Deutsch-Österreichischen Leitlinie (6). Auch die Therapie zu einem späteren Zeitpunkt (d. h. wenn nach erfolgter Behandlung Resistenzen und/oder Unverträglichkeiten aufgetreten sind, die einen Therapiewechsel erforderlich

machen) folgt im Wesentlichen diesem Schema, unter Beachtung der genauen Zulassung und dem Prinzip, dass stets eine effektive und individuell optimierte Therapiekombination aus mindestens zwei Wirkstoffklassen gefunden werden muss.

Eine Therapie aus zwei Wirkstoffen (2-Drug Regimen, 2DR) stellt in diesem Zusammenhang - unter der Voraussetzung einer im Vergleich zu Kombinationen aus 3 oder mehr Wirkstoffen gleichwertigen virologischen Suppression - einen deutlichen Schritt in die erforderliche Richtung dar, wie sich aus den vorherigen Ausführungen ergibt (7, 24). Solche Vereinfachungen mit dem Schwerpunkt auf Einsparung von antiviralen Wirkstoffen, bei gleichzeitiger wirksamer Unterdrückung der viralen HIV-RNA, werden seit Jahrzehnten von der wissenschaftlichen HIV-Community untersucht (25). Insbesondere frühzeitig (Ende der 1990-er Jahre bis ca. 2010) dahingehend untersuchte Wirkstoff- bzw. Substanz-sparende ART-Kombinationen wurden jedoch häufiger in der Folge nicht favorisiert, da sie im Vergleich zu den Dreifach-Kombinationen zu häufigeren Resistenzentwicklungen und virologischem Therapieversagen führten (26-34). Trotzdem konnten solche Kombinationen Vorteile bezüglich Nebenwirkungen oder Adhärenz zeigen, so dass die prinzipielle Suche nach Wirkstoff-sparenden Kombinationstherapien weiterhin als sehr erstrebenswert erhalten blieb. Andererseits werden einige neuere 2DR mittlerweile sowohl bei noch nicht vortherapierten, als auch bei vortherapierten, virologisch supprimierten Patienten in aktuellen Leitlinien empfohlen (8, 10, 11).

Der Integrase-Inhibitor Dolutegravir hat sich auf Grund des klinischen Profils als besonders geeigneter Kandidat für ein 2DR erwiesen: Eine überlegene Wirksamkeit in 5 Phase III/IIIB Studien gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie; hohe Resistenzbarriere ohne das Auftreten von neuen INI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen unter DTG in Kombination mit 2 NRTI in 5 Phase II/III/IIIB Studien bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten; wenig klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde Dolutegravir der bisher umfangreichste Zusatznutzen einer antiretroviralen Substanz zur Behandlung von HIV zugesprochen. Rilpivirin, das im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ebenfalls einen Zusatznutzen für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten gezeigt hat, ist auf Grund seines klinischen Profils ebenfalls eine geeignete Substanz für ein 2DR.

Die HIV-Therapie bestehend aus den beiden Substanzen Dolutegravir und Rilpivirin wurde in zwei RCT umfangreich untersucht und mit der hier zu bewertenden Festkombination Juluca als erstes 2DR zugelassen. Die Kombination erfüllt sowohl die primären Therapiezielen in der HIV und wird dem dargestellten medizinischen Bedarf in seiner Vielfältigkeit gerecht. Folgerichtig wird in der aktuellen EACS-Leitlinie im vorliegenden Indikationsgebiet (Anwendungsgebiet A) die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin uneingeschränkt empfohlen (8). Auch in der aktuellen Fassung der deutsch-österreichischen Leitlinie wird die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin bei Patienten mit länger bestehender Virussuppression (< 50 HIV-RNA-Kopien/mL über mindestens sechs bis 12 Monate, ohne

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

vorheriges Therapieversagen, ohne Resistenzen und ohne Hepatitis-B-Infektion) als Therapieoption aufgeführt (6).

Nachfolgend werden die Wirkprinzipien der genannten Substanzklassen sowie deren individuelle Vertreter aufgeführt, sofern sie in Deutschland eine Zulassung im Indikationsgebiet besitzen.

**Integrase-Inhibitoren**

Neben Dolutegravir (Tivicay) ist auch der Integrase-Inhibitor Raltegravir (Isentress®) zugelassen (35).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Integrase-Inhibitoren

Substanz	Handelsname	ATC-Code
Dolutegravir	Tivicay*	J05AX12
Elvitegravir <sup>&amp;</sup>	-	-
Raltegravir	Isentress®	J05AX08

\* Tivicay ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der ViiV Unternehmens-Gruppe

<sup>&</sup> Elvitegravir ist in Europa nicht als Monosubstanz zugelassen

Raltegravir ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV-1). Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom (35).

**Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)**

Aus der Klasse der NRTIs sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Vertreter der NRTIs

Substanz	Handelsname	ATC-Code
Abacavir	Ziagen*	J05AF06
Lamivudin	Epivir*	J05AF05
Tenofovirdisoproxil	Viread®	J05AF07
Emtricitabin	Emtriva®	J05AF09

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Didanosin	Videx®	J05AF02
Stavudin	Zerit®	J05AF04
Zidovudin	Retrovir*	J05AF01
Tenofoviralfenamid&	Vemlidy®	J05AF13

\* Ziagen, Epivir und Retrovir sind eingetragene Marken oder lizenziert unter der ViiV Unternehmens-Gruppe

&In Deutschland als Monosubstanz nur zur Therapie von chronischer Hepatitis B zugelassen, darüber hinaus bei HIV im Rahmen von Kombinationstherapien zugelassen.

NRTIs werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metaboliten überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen und bei der Transkription der viralen RNA in virale DNA - nach ihrem Einbau in die entstehende virale DNA - zum Kettenabbruch führen. Durch diese Hemmung der viralen DNA-Synthese wird keine vollständige virale DNA für die Integration in die Wirts-DNA gebildet und die dauerhafte Infektion der Wirtszelle unterbunden (36-43)

### Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Neben Rilpivirin (Edurant®) sind auch die NNRTIs Efavirenz, Nevirapin und Etravirin in Deutschland zugelassen.

Tabelle 2-5: In Deutschland zugelassene Vertreter der NNRTIs

Substanz	Handelsname	ATC-Code
Efavirenz	Sustiva®	J05AG03
Nevirapin	Viramune®	J05AG01
Etravirin	Intelence®	J05AG04
Rilpivirin	Edurant®	J05AG05

NNRTIs wie Efavirenz und Nevirapin wirken über die nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase von HIV-1 (44). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (3).

Auch Etravirin bindet direkt an die Reverse-Transkriptase (RT) und blockiert die RNA-abhängigen und DNA-abhängigen DNA-Polymerase-Aktivitäten durch Störung der katalytischen Bindungsstelle des Enzyms. Es ist jedoch nur in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (und anderen antiretroviralen Arzneimitteln) und nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen (45).

**Protease-Inhibitoren (PI)**

Aus der Klasse der PI sind folgende Arzneimittel in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen:

Tabelle 2-6: In Deutschland zugelassene Vertreter der PIs

Substanz	Handelsname	ATC-Code
Atazanavir	Reyataz <sup>®</sup>	J05AE08
Darunavir	Prezista <sup>®</sup>	J05AE10
Fosamprenavir	Telzir*	J05AE07
Lopinavir/r	Kaletra <sup>®</sup>	J05AE10
Tipranavir	Aptivus <sup>®</sup>	J05AE09
Indinavir	Crixivan <sup>®</sup>	J05AE02
Saquinavir	Invirase <sup>®</sup>	J05AE01
Ritonavir	Norvir <sup>®</sup>	J05AE03

\* Telzir ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der ViiV Unternehmens-Gruppe

PI werden, mit wenigen klar definierten Ausnahmen, zusammen mit dem Booster Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>, ATC-Code J05AE03) oder Cobicistat (Tybost<sup>®</sup>, ATC-Code V03AX03) angewendet. Ritonavir ist selbst ein Protease-Inhibitor, seine Anwendung in therapeutischer Dosierung wird jedoch nicht empfohlen (6). Es wird bevorzugt zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer PI eingesetzt. Die Verbesserung der Pharmakokinetik durch Ritonavir und Cobicistat basiert auf der Aktivität dieser Wirkstoffe als Inhibitor des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels der PI. Das Ausmaß der Verbesserung wird durch den Stoffwechsel der gleichzeitig verabreichten Protease-Inhibitoren sowie den Einfluss der gleichzeitig verabreichten PI auf den Ritonavir-Stoffwechsel bedingt (46). Cobicistat ist als Einzelsubstanz nur im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Atazanavir oder Darunavir zugelassen (47).

PI wie Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Indinavir und Tipranavir hemmen die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease. Dadurch wird in virusinfizierten Zellen selektiv die Spaltung HIV-kodierter gag-pol-Polyproteine und somit die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel verhindert (46, 48-54).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**Entry-Inhibitoren**

Aus der Klasse der Entry-Inhibitoren sind in Deutschland Enfuvirtid und Maraviroc zugelassen.

Tabelle 2-7: In Deutschland zugelassene Vertreter der Fusions-Inhibitoren

Substanz	Handelsname	ATC-Code
Enfuvirtid	Fuzeon®	J05AX07
Maraviroc	Celsentri*	J05AX09

\* Celsentri ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der ViiV Unternehmens-Gruppe

Enfuvirtid ist für HIV-1-infizierte Patienten zugelassen, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Protease-Inhibitor, nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor und nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (55). Enfuvirtid 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 (55).

Maraviroc ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten und ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Maraviroc bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird (56).

**Kombinationspräparate**

Tabelle 2-8: In Deutschland zugelassene Kombinationstherapien

Substanzen	Handelsname	ATC-Code
Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin/Efavirenz	Atripla®	J05AR06
Zidovudin/Lamivudin	Combivir*	J05AR01
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Descovy®	J05AR17
Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin/Rilpivirin	Eviplera®	J05AR08
Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat/Tenofoviralafenamid	Genvoya®	J05AR18

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lamivudin/Abacavir	Kivexa*	J05AR02
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid	Odefsey®	J05AR19
Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat	Stribild®	J05AR09
Emtricitabin/Darunavir/Cobicistat/Tenofoviralfenamid	Symtuza®	Noch nicht zugewiesen
Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir	Triumeq*	J05AR13
Zidovudin/Lamivudin/Abacavir	Trizivir*	J05AR04
Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Truvada®	J05AR03

\* Combivir, Kivexa, Triumeq und Trizivir sind eingetragene Marken oder lizenziert unter der ViiV Unternehmens-Gruppe

Kombinationstherapien erfüllen die Leitlinien-Empfehlungen zur Kombination mehrerer Wirkstoffe (bzw. schaffen eine medikamentensparende Voraussetzung dafür) und erfüllen gleichzeitig den medizinischen Bedarf an einfachen, tablettensparenden Einnahmemodi, wodurch die Adhärenz maximiert wird. Andererseits bedingen die festen Dosiskombinationen, dass bei erforderlichen Abweichungen von diesen Dosierungen (bspw. wegen Begleiterkrankungen) auf die freien Kombinationen der Wirkstoffe zurückgegriffen werden sollte.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-9 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 2-9: 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>
Juluca ist angezeigt für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen (siehe Abschnitt 5.1)	Nein	16.05.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-9 zugrunde gelegten Quellen.

**Auszug aus Fachinformation von Juluca (5):**

### „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakokinetische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung der HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR21

#### Wirkmechanismus

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor von HIV-1. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT) vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ .

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Antivirale Aktivität in Zellkulturen*

Der IC<sub>50</sub>-Wert für Dolutegravir gegen verschiedene Laborisolate lag bei mononukleären Blutzellen (PBMC) bei 0,5 nM und reichte bei MT-4-Zellen von 0,7 nM bis 2 nM. Ähnliche IC<sub>50</sub>-Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Reihe von 24 HIV-1-Isolaten der Subtypen A, B, C, D, E, F und G sowie

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Gruppe O betrug der mittlere IC<sub>50</sub>-Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC<sub>50</sub> für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Rilpivirin erwies sich als wirksam gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T-Zell-Linien mit einem medianen IC<sub>50</sub>-Wert für HIV-1/IIIB von 0,73 nM (0,27 ng/ml). Rilpivirin zeigte *in vitro* eine begrenzte Wirkung gegen HIV-2 mit IC<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 2.510 bis 10.830 nM.

Des Weiteren zeigte Rilpivirin *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) mit IC<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 0,07 bis 1,01 nM und primären Isolaten der Gruppe O mit IC<sub>50</sub>-Werten im Bereich von 2,88 bis 8,45 nM.

#### *Wirkung von humanem Serum und Serumproteinen*

Für Dolutegravir lag in 100 % humanem Serum im Mittel eine proteinbedingte 75-fache Änderung der IC<sub>90</sub> vor, was in einer proteinkorrigierten IC<sub>90</sub> von 0,064 µg/ml resultierte.

In Gegenwart von 1 mg/ml des sauren Alpha-1-Glycoproteins, 45 mg/ml humanem Serumalbumin bzw. 50 % humanem Serum wurde eine Reduktion der antiviralen Aktivität von Rilpivirin beobachtet, was sich durch mediane IC<sub>50</sub>-Raten von 1,8 bzw. 39,2 bzw. 18,5 zeigte.

#### Resistenz

##### *Resistenz in vitro*

Die Untersuchung der Resistenzentwicklung *in vitro* erfolgte mittels serieller Passage. Für Dolutegravir traten bei der Passage des Laborstammes HIV-1 IIIB über 112 Tage die selektierten Mutationen langsam auf, mit Substitutionen an den Positionen S153Y und F; diese Mutationen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, nicht selektiert. Mit dem Stamm NL432 wurden die Integrase-Mutationen E92Q (Fold Change [FC] 3) und G193E (FC 3) selektiert. Diese Mutationen wurden bei Patienten mit bereits vorhandener Raltegravir-Resistenz, die dann mit Dolutegravir behandelt wurden, selektiert (gelistet als Sekundärmutation für Dolutegravir).

In weiteren Selektions-Experimenten mit klinischen Isolaten des Subtyps B trat Mutation R263K bei allen fünf Isolaten (nach 20 Wochen und darüber hinaus) auf. Bei Isolaten der Subtypen C (n = 2) und A/G (n = 2) wurde bei einem Isolat die Integrase-Substitution R263K und bei zwei Isolaten G118R selektiert. Im klinischen Phase-III-Programm für ART-vorbehandelte, INI-naive Patienten wurde R263K bei zwei einzelnen Patienten mit Subtyp B und C berichtet, was aber *in vitro* keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir hatte. G118R verringert in zielgerichteten Mutanten die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (FC 10), wurde aber bei Patienten, die im Phase-III-Programm Dolutegravir erhielten, nicht detektiert.

Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q und T66I) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Raltegravir/Elvitegravir) in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten zu diesen Primärmutationen hinzukamen (außer an Q148), blieb die Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir auf dem Level oder nahe des Levels des Wildtyps. Bei Viren mit Q148-Mutation wurde mit steigender Anzahl an Sekundärmutationen ein steigender Dolutegravir FC beobachtet. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch in Passage-Experimenten *in vitro* mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. In serieller Passage mit Mutanten des Stammes NL432 mit zielgerichteten Mutationen an N155H oder E92Q wurden keine weiteren Selektionen von Resistenzen beobachtet (FC unverändert um 1). Wurde jedoch die serielle Passage mit Mutanten mit Q148H-Mutation (FC 1) begonnen, akkumulierten verschiedene Raltegravir-assoziierte Sekundärmutationen und in Folge dessen trat ein Anstieg des FC auf Werte > 10 auf.

Ein klinisch relevanter phänotypischer Schwellenwert (FC vs. Wildtyp-Virus) wurde nicht bestimmt; genotypische Resistenz war ein besserer Prädiktor für das Ansprechen.

Ausgehend vom HIV-1-Wildtyp unterschiedlicher Herkunft und unterschiedlichen Subtyps sowie von NNRTI-resistenten HIV-1 wurden in Zellkultur Rilpivirin-resistente Stämme selektiert. Die am häufigsten beobachteten sich entwickelten Aminosäure-Mutationen umfassen: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I. Von einer Resistenz gegenüber Rilpivirin wird ausgegangen, wenn die Veränderung (*Fold Change*, FC) des IC<sub>50</sub>-Wertes über dem biologischen Schwellenwert (biologischer Cut-off, BCO) des Assays liegt.

#### *Resistenz in vivo*

Zwei Patienten aus jedem Behandlungsarm hatten in den gepoolten Studien SWORD-1 (201636) und SWORD-2 (201637) ein bestätigtes virologisches Versagen, wodurch sie bis zu Woche 48 aus der Studie ausgeschlossen wurden. Bei einem Patienten, der Dolutegravir und Rilpivirin erhielt und bei dem Probleme in Bezug auf die regelmäßige Tabletteneinnahme (Adhärenz) festgestellt wurden, wurde die gemischte NNRTI-Resistenz-assoziierte Substitution K101K/E ohne eine Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin (FC = 1,2) beobachtet. Eine Integrase-Inhibitor-Resistenz wurde nicht beobachtet. Die Viruslast dieses Patienten betrug bei der entsprechenden Visite 1.059.771 Kopien/ml und lag bei der Ausschluss-Visite bei < 50 Kopien/ml. Bei den anderen drei Patienten mit bestätigtem virologischem Versagen wurden keine behandlungsbedingten Resistenz-assoziierten Substitutionen beobachtet.

Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 876, Nachbeobachtung von 48-96 Wochen).

Bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, die aber Integrase-Inhibitor-naiv waren (SAILING-Studie), wurden Integrase-Substitutionen bei HI-Viren von 4 der 354 Patienten, die mit Dolutegravir und einem vom Prüfarzt gewählten Hintergrundregime behandelt wurden, beobachtet (Nachbeobachtung von 48 Wochen). Zwei von diesen 4 Patienten wiesen Viren mit einer spezifischen R263K-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 1,93. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 0,92 und ein Patient hatte HIV mit vorbestehenden Integrase-Mutationen, wobei davon ausgegangen wird, dass er Integrase-

Inhibitor vorbehandelt war oder mit einem Integrase-Inhibitor-resistenten Virus infiziert worden war. Die R263K-Mutation wurde auch *in vitro* selektiert (siehe oben).

In der gepoolten Woche-48-Resistenzanalyse der Rilpivirin-Phase-III-Studien, die mit nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, lagen für 62 von insgesamt 72 Fällen mit virologischem Versagen im Rilpivirin-Arm Resistenzdaten vom Beginn der Studie und vom Zeitpunkt des Versagens vor. In dieser Analyse waren die mit einer NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (RAMs), die sich bei mindestens 2 virologischen Versagen mit Rilpivirin entwickelten: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y und F227C. Das Vorliegen der Substitutionen V90I und V189I zu Studienbeginn beeinflusste das Ansprechen in den Studien nicht. Die E138K-Substitution trat am häufigsten während der Rilpivirin-Behandlung auf, häufig in Kombination mit der M184I-Substitution. In der 48-Wochen-Analyse hatten 31 von 62 Fällen virologischen Versagens unter Rilpivirin sowohl NNRTI- als auch NRTI-RAMs; 17 von diesen 31 hatten die Kombination E138K und M184I. Die häufigsten Mutationen waren in der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse die gleichen. Zwischen der Woche-48-Analyse und der Woche-96-Analyse traten im Rilpivirin- und Efavirenz-Arm zusätzlich 24 (3,5 %) bzw. 14 (2,1 %) virologische Versagen auf.

### Kreuzresistenz

#### *Viren mit zielgerichteten INI-Mutationen*

Die Aktivität von Dolutegravir wurde gegen ein Spektrum von 60 INI-resistenten HI-Viren des Typ 1 mit zielgerichteten Mutationen bestimmt (28 mit einzelnen Substitutionen und 32 mit 2 oder mehr Substitutionen). Die einzelnen INI-resistenten Substitutionen T66K, I151L und S153Y führten zu einer mehr als 2-fachen Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Bereich: 2,3-fach bis 3,6-fach gegenüber der Referenz). Kombinationen von Mehrfach-Substitutionen T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R oder K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 und Substitutionen an E138/G140/Q148 zeigten eine mehr als 2-fache Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir (Bereich: 2,5-fach bis 21-fach gegenüber der Referenz).

#### *Viren mit zielgerichteten NNRTI-Mutationen*

Bei einem Spektrum von 67 rekombinanten HIV-1-Laborstämmen mit Aminosäure-Substitution an RT-Positionen, die mit einer NNRTI-Resistenz assoziiert sind, einschließlich den am häufigsten gefundenen K103N und Y181C, zeigte Rilpivirin eine antivirale Wirkung ( $FC \leq BCO$ ) gegen 64 der 67 Stämme (96 %). Die einzelnen, mit einem Verlust der Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin assoziierten Aminosäure-Substitutionen waren: K101P, Y181I und Y181V. Die K103N-Substitution allein führte nicht zu einer reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin, jedoch führte die Kombination von K103N und L100I zu einer 7-fach reduzierten Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin.

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten haben folgende Aminosäuren, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, wahrscheinlich einen Einfluss auf die Wirkung von Rilpivirin: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I oder M230L.

*Rekombinante klinische Isolate*

705 Raltegravir-resistente Isolate von Raltegravir-vorbehandelten Patienten wurden auf Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir untersucht. Dolutegravir hat einen FC < 10 gegen 94 % der 705 klinischen Isolate.

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit ( $FC \leq BCO$ ) gegenüber 62 % der 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolate mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei.

*Nicht vorbehandelte, mit HIV-1 infizierte erwachsene Patienten*

In der gepoolten 96-Wochen-Analyse zum virologischen Versagen bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\leq 100.000$  Kopien/ml und Resistenz gegen Rilpivirin (n = 5) hatten Patienten eine Kreuzresistenz gegen Efavirenz (n = 3), Etravirin (n = 4) und Nevirapin (n = 1).

Effekte auf das Elektrokardiogramm

Die Wirkung von Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich auf das QTcF-Intervall wurde in einer randomisierten, Placebo- und aktiv (Moxifloxacin 400 mg einmal täglich) kontrollierten Crossover-Studie bei 60 gesunden Erwachsenen mit 13 Messungen über 24 Stunden im Steady-State untersucht. Rilpivirin ist bei der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert.

Bei der Untersuchung supratherapeutischer Rilpivirin-Dosen von 75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich bei gesunden Erwachsenen betrug die mittleren maximalen, Zeit-adjustierten (obere Konfidenzgrenze von 95 %) Differenzen zum Placebo beim QTcF-Intervall nach Adjustierung der Ausgangswerte 10,7 (15,3) bzw. 23,3 (28,4) ms. Eine Steady-State-Gabe von einmal täglich 75 mg bzw. einmal täglich 300 mg Rilpivirin führte zu einer mittleren  $C_{max}$ , die um das 2,6- bzw. 6,7-Fache höher lag, als die mittlere Steady-State- $C_{max}$ , die bei der empfohlenen Dosis von einmal täglich 25 mg Rilpivirin beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Überschreitung der klinischen Dosis von Dolutegravir um etwa das 3-Fache traten keine relevanten Effekte auf das QTc-Intervall auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Wechsels von einem antiretroviralen Regime (bestehend aus 2 NRTIs plus entweder einem INI, einem NNRTI oder einem PI) auf ein Regime aus 2 antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus 50 mg Dolutegravir und 25 mg Rilpivirin wurde in 2 identischen, randomisierten, unverblindeten, multizentrischen Nichtunterlegenheits-Studien, SWORD-1 (201636) und SWORD-2 (201637), mit parallelen Gruppen über 48 Wochen evaluiert. Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie auf ihrem ersten oder zweiten antiretroviralen Regime ohne vorheriges virologisches Versagen waren, keine vermuteten oder bekannten Resistenzen gegen antiretrovirale Arzneimittel aufwiesen und vor dem Screening mindestens 6 Monate stabil viral supprimiert (HIV-1-RNA

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

< 50 Kopien/ml) waren. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, entweder ihr aktuelles antiretrovirales Regime fortzuführen oder auf ein Arzneimittelregime aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus einmal täglich Dolutegravir plus Rilpivirin zu wechseln. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt der SWORD-Studien war der Anteil an Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population).

In der gepoolten Analyse waren die Charakteristika zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, mit einem medianen Alter der Patienten von 43 Jahren (28 % 50 Jahre und älter; 3 % 65 Jahre und älter), 22 % weiblich, 20 % nicht kaukasischer Abstammung und 77 % gehörten der CDC-Klasse A an. Die mediane CD4<sup>+</sup>-Zellzahl lag bei ca. 600 Zellen pro mm<sup>3</sup>, wobei 11 % eine CD4<sup>+</sup>-Zellzahl von weniger als 350 Zellen pro mm<sup>3</sup> hatten. In den gepoolten Analysen erhielten 54 %, 26 % bzw. 20 % der Patienten vor der Randomisierung einen NNRTI, PI oder INI als ihre dritte Komponente zu Baseline.

Die gepoolte Analyse des primären Endpunkts zeigte, dass Dolutegravir plus Rilpivirin der fortgeführten antiretroviralen Therapie nicht unterlegen ist, wobei, basierend auf dem Snapshot-Algorithmus, 95 % der Patienten in beiden Armen den primären Endpunkt von < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 erreichten (siehe nachfolgende Tabelle).

Der primäre Endpunkt und andere Ergebnisse (einschließlich die Ergebnisse nach den wichtigsten Kovariablen zu Studienbeginn) für die gepoolten SWORD-1- und SWORD-2-Studien sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle: Virologisches Ansprechen auf die randomisierte Behandlung zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus)

	Gepoolte Daten aus SWORD-1 und SWORD-2***	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	CAR N = 511 n (%)
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	486 (95 %)	485 (95 %)
<b>Behandlungsunterschied*</b>	-0,2 (-3,0; 2,5)	
<b>Virologisches Nicht-Ansprechen**</b>	3 (< 1 %)	6 (1 %)
<u>Gründe</u>		
Daten im Untersuchungsfenster nicht < 50 Kopien/ml	0	2 (< 1 %)
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Abbruch aus anderen Gründen während nicht < 50 Kopien/ml	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Wechsel der ART	0	1 (< 1 %)
<b>Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48</b>	24 (5 %)	20 (4 %)
<u>Gründe</u>		
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	17 (3 %)	3 (< 1 %)
Abbruch der Studie bzw. Absetzen der Studienmedikation aus anderen Gründen	7 (1 %)	16 (3 %)
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster aber weiterhin in der Studie	0	1 (< 1 %)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml nach Kovariablen zu Studienbeginn</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Ausgangswert der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 350	51 / 58 (88 %)	46 / 52 (88 %)
≥ 350	435 / 455 (96 %)	439 / 459 (96 %)
<b>Dritte Behandlungsklasse zu Baseline</b>		
INI	99 / 105 (94 %)	92 / 97 (95 %)
NNRTI	263 / 275 (96 %)	265 / 278 (95 %)
PI	124 / 133 (93 %)	128 / 136 (94 %)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	375 / 393 (95 %)	387 / 403 (96 %)
Weiblich	111 / 120 (93 %)	98 / 108 (91 %)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>		
Kaukasische Abstammung	395 / 421 (94 %)	380 / 400 (95 %)
Afroamerikanische/Afrikanische Abstammung/Andere	91 / 92 (99 %)	105 / 111 (95 %)
<b>Alter (Jahre)</b>		
< 50	350 / 366 (96 %)	348 / 369 (94 %)
≥ 50	136 / 147 (93 %)	137 / 142 (96 %)
* Adjustiert für Baseline-Stratifizierungsfaktoren und unter Anwendung einer Nichtunterlegenheitsspanne von -8 % ausgewertet.		
** Nichtunterlegenheit von Dolutegravir plus Rilpivirin gegenüber CAR konnte für den Anteil der Patienten, die als virologische Non-Responder klassifiziert wurden, basierend auf einer Nichtunterlegenheitsspanne von 4 % gezeigt werden. Adjustierter Unterschied (95 % KI) -0,6 (-1,7; 0,6).		
*** Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stehen im Einklang mit denen der individuellen Studien. Die Unterschiede am Anteil der Patienten, die den primären Endpunkt von < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 erfüllten (basierend auf dem Snapshot-Algorithmus), waren für DTG + RPV versus CAR -0,6 (95 % KI: -4,3; 3,0) für SWORD-1 und 0,2 (95% KI: -3,9; 4,2) für SWORD-2, bei einer vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsspanne von -10 %.		
N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm		
CAR = fortgeführtes antiretrovirales Regime; DTG + RPV = Dolutegravir plus Rilpivirin;		
INI = Integrase-Inhibitor; NNRTI = Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor;		
PI = Protease-Inhibitor		

*Einfluss auf die Knochen*

In einer DEXA-Substudie stieg die mittlere Knochenmineraldichte (BMD) vom Ausgangswert zu Studienbeginn bis zu Woche 48 bei Patienten, die auf Dolutegravir plus Rilpivirin wechselten (1,34 % Gesamthüfte und 1,46 % Lendenwirbelsäule) im Vergleich zu denjenigen, die die Behandlung mit einem Tenofoviridisoproxil (TDF)-haltigen antiretroviralen Regime fortsetzten (0,05 % Gesamthüfte und 0,15 % Lendenwirbelsäule). Ein eventuell vorteilhafter Effekt in Bezug auf die Frakturrate wurde nicht untersucht.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Kombination aus Dolutegravir und Rilpivirin in der Schwangerschaft vor. Rilpivirin in Kombination mit einem Hintergrundregime wurde in klinischen Studien bei 19 Schwangeren während des zweiten und dritten Trimenons und nach der Geburt untersucht. Die pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die Gesamtexposition (AUC) von Rilpivirin als Teil eines antiretroviralen Regimes während der Schwangerschaft ca. 30 % niedriger war als nach der Geburt (6 bis 12 Wochen). 10 der 12 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren am Ende der Studie supprimiert; bei den anderen 2 Patientinnen wurde nach der Geburt ein Anstieg der Viruslast beobachtet, für eine Patientin vermutlich aufgrund nicht optimaler Adhärenz. Bei keinem der 10 Neugeborenen der Mütter, die die Studie abschlossen und für die der HIV-Status verfügbar

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

war, fand eine Mutter-Kind-Übertragung statt. Im Vergleich zum Sicherheitsprofil von Rilpivirin bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gab es keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse.

Auf Basis begrenzter Daten von einer kleinen Anzahl an Frauen, die einmal täglich 50 mg Dolutegravir in Kombination mit einem Hintergrundregime erhielten, war die Gesamtexposition (AUC) von Dolutegravir während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft um 37 % und während des dritten Trimenons um 29 % niedriger als nach der Geburt (6 bis 12 Wochen). 27 der 29 Patientinnen, die die Studie abschlossen, waren am Ende der Studie supprimiert. Es wurde keine Mutter-Kind-Übertragung beobachtet. Während bei 24 Kleinkindern bestätigt wurde, dass sie nicht infiziert waren, konnte dies bei 5 Kleinkindern aufgrund unvollständiger Untersuchungen nicht bestimmt werden, siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Juluca eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).“

Ende des Zitats aus der Fachinformation von Juluca (5).

**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 2-10 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-10: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-10 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.*

Die Informationen zum Wirkmechanismus und dem ATC-Code von Juluca und den anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden der jeweiligen Fachinformation dieser Arzneimittel sowie der in der Referenzliste angegebenen Sekundärliteratur zusammengestellt.

### **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. ViiV Healthcare. 2017. Fachinformation TIVICAY®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020003> [Zugriff am: 16.05.2018].
2. Azijn, H, Tirry, I, Vingerhoets, J, de Bethune, MP, Kraus, G, Boven, K, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):718-27.
3. Ren, J, Stammers, DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res.* 2008;134(1-2):157-70.
4. Janssen-Cilag International NV. 2017. Fachinformation EDURANT®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490> [Zugriff am: 16.05.2018].
5. European Medicines Agency. EPAR Juluca Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
6. Deutsche Aids-Gesellschaft (DAIG). 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion.; Abrufbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf> [Zugriff am: 17.04.2018].
7. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2017. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV; Abrufbar unter:

<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> [Zugriff am: 20.10.2017].

8. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 Deutsch. 2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-128. 2017.
10. British H. I. V. Association. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)2016 [cited 2016. Available from: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
11. DHHS - Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2017.
12. Marcus, JL, Chao, CR, Leyden, WA, Xu, L, Quesenberry, CP, Jr., Klein, DB, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(1):39-46.
13. Sabin, CA, Reiss, P. Epidemiology of ageing with HIV: what can we learn from cohorts? *AIDS*. 2017;31 Suppl 2:S121-S8.
14. Bedimo, R, Maalouf, NM, Zhang, S, Drechsler, H, Tebas, P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS*. 2012;26(7):825-31.
15. Compston, J. HIV infection and osteoporosis. *Bonekey Rep*. 2015;4:636.
16. Quesada, PR, Esteban, LL, Garcia, JR, Sanchez, RV, Garcia, TM, Alonso-Vega, GG, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):865-72.
17. Scherzer, R, Estrella, M, Li, Y, Choi, AI, Deeks, SG, Grunfeld, C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26(7):867-75.
18. Hunt, PW, Lee, SA, Siedner, MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis*. 2016;214 Suppl 2:S44-50.
19. Mpondo, BC. HIV Infection in the Elderly: Arising Challenges. *J Aging Res*. 2016;2016:2404857.
20. Christensen, S, Wolf, E. Comorbidity in chronic HIV infection. A case-control study in germany using health insurance claims data. Poster presented at International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), 23-26 October, Glasgow, UK2016.
21. Ryom, L, Lundgren, J, El-Sadr, W, Reiss, P, Philips, A, Kirk, R, et al. Association between cardiovascular disease & contemporarily used protease inhibitors. CROI; Seattle 2017.
22. Cooper, RD, Wiebe, N, Smith, N, Keiser, P, Naicker, S, Tonelli, M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51(5):496-505.
23. Borges, AH, Hoy, J, Florence, E, Sedlacek, D, Stellbrink, HJ, Uzdaviniene, V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clin Infect Dis*. 2017;64(10):1413-21.
24. Katlama, C, Ghosn, J, Murphy, RL. Individualized antiretroviral therapeutic approaches: less can be more. *AIDS*. 2017;31(8):1065-71.
25. Baril, JG, Angel, JB, Gill, MJ, Gathe, J, Cahn, P, van Wyk, J, et al. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic

Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. PLoS One. 2016;11(2):e0148231.

26. Haubrich, RH, Riddler, SA, DiRienzo, AG, Komarow, L, Powderly, WG, Klingman, K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. AIDS. 2009;23(9):1109-18.

27. Havlir, DV, Marschner, IC, Hirsch, MS, Collier, AC, Tebas, P, Bassett, RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. N Engl J Med. 1998;339(18):1261-8.

28. Kozal, MJ, Lupo, S, DeJesus, E, Molina, JM, McDonald, C, Raffi, F, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients: SPARTAN study results. HIV Clin Trials. 2012;13(3):119-30.

29. Mathis, S, Khanlari, B, Pulido, F, Schechter, M, Negredo, E, Nelson, M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2011;6(7):e22003.

30. Montaner, JS, Reiss, P, Cooper, D, Vella, S, Harris, M, Conway, B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. JAMA. 1998;279(12):930-7.

31. Pialoux, G, Raffi, F, Brun-Vezinet, F, Meiffredy, V, Flandre, P, Gastaut, JA, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. N Engl J Med. 1998;339(18):1269-76.

32. Reijers, MH, Weverling, GJ, Jurriaans, S, Wit, FW, Weigel, HM, Ten Kate, RW, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. Lancet. 1998;352(9123):185-90.

33. Riddler, SA, Haubrich, R, DiRienzo, AG, Peeples, L, Powderly, WG, Klingman, KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2008;358(20):2095-106.

34. Vella, S, Schwartlander, B, Sow, SP, Eholie, SP, Murphy, RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. AIDS. 2012;26(10):1231-41.

35. Merck Sharp & Dohme Limited. 2018. Fachinformation ISENTRESS®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010718> [Zugriff am: 16.05.2018].

36. Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. 2016. Fachinformation VIDEX®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005031> [Zugriff am: 16.05.2018].

37. Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. 2016. Fachinformation ZERIT®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007729> [Zugriff am: 16.05.2018].

38. Gilead Sciences Intl Ltd. 2016. Fachinformation EMTRIVA®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008147> [Zugriff am: 16.05.2018].

39. Gilead Sciences Intl Ltd. 2017. Fachinformation VIREAD®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014376> [Zugriff am: 16.05.2018].

40. Gilead Sciences Intl Ltd. 2018. Fachinformation VEMLIDY®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021486> [Zugriff am: 16.05.2018].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. ViiV Healthcare. 2017. Fachinformation RETROVIR®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003439> [Zugriff am: 16.05.2018].
42. ViiV Healthcare. 2016. Fachinformation ZIAGEN®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006283> [Zugriff am: 16.05.2018].
43. ViiV Healthcare. 2018. Fachinformation EPIVIR®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007834> [Zugriff am: 16.05.2018].
44. Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. 2017. Fachinformation SUSTIVA®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008029> [Zugriff am: 16.05.2018].
45. Janssen-Cilag International NV. 2017. Fachinformation INTELENCE®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014536> [Zugriff am: 16.05.2018].
46. Abbvie Ltd. 2017. Fachinformation NORVIR®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012355> [Zugriff am: 16.05.2018].
47. Gilead Sciences Intl Ltd. 2018. Fachinformation zu TYBOST®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020063> [Zugriff am: 16.05.2018].
48. Abbvie Ltd. 2017. Fachinformation KALETRA®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009789> [Zugriff am: 16.05.2018].
49. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2017. Fachinformation APTIVUS®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009367> [Zugriff am: 16.05.2018].
50. Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. 2018. Fachinformation REYATAZ®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008315> [Zugriff am: 16.05.2018].
51. Janssen-Cilag International NV. 2017. Fachinformation PREZISTA®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011601> [Zugriff am: 16.05.2018].
52. Merck Sharp & Dohme Limited. 2016. Fachinformation CRIXIVAN®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004918> [Zugriff am: 16.05.2018].
53. Roche Registration Ltd. 2018. Fachinformation INVIRASE®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009044> [Zugriff am: 16.05.2018].
54. ViiV Healthcare. 2018. Fachinformation TELZIR®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008518> [Zugriff am: 16.05.2018].
55. Roche Registration Ltd. 2018. Fachinformation FUZEON®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617> [Zugriff am: 16.05.2018].
56. ViiV Healthcare. 2017. Fachinformation CELSENTRI®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596> [Zugriff am: 16.05.2018].