

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®)

**MSD SHARP & DOHME GMBH
Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	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: In Deutschland verfügbare Arzneimittel zur Therapie der HIV-1- Infektion.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte für ART	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
3TC-TP	Lamivudintriphosphat
ABC	Abacavir
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AZT	Zidovudin (auch Azidothymidin)
BIC	Bictegravir
CCR5	CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
C _{min}	Minimalkonzentration
COBI	Cobicistat
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
D4T	Stavudin
DDI	Didanosin
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Doravirin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
Env	Hüllprotein
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FDC	Fix Dose Combination (Fixdosiskombination)
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
gp	Glykoprotein
HIV(-1)	Humanes Immundefizienzvirus (Typ 1)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
LPV	Lopinavir
MRV	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil (fumarat)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
ZNS	Zentrales Nervensystem

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

Wirkstoffe:	Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil
Handelsname:	Delstrigo®
ATC-Code:	J05AR24

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
14260621	EU/1/18/1333/001	100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin, 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil	30 Tabletten
14854622	EU/1/18/1333/001	100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin, 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil	30 Tabletten (Musterpackung)
14260638	EU/1/18/1333/002	100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin, 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil	90 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.

Das zu bewertende Arzneimittel Delstrigo® ist eine Fixdosiskombination (FDC) aus Doravirin (DOR), Tenofoviridisoproxil (TDF) und Lamivudin (3TC) (1). Die beiden nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) TDF und 3TC sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bereits seit einigen Jahren zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) zugelassen. Bei DOR handelt es sich um einen neuen Wirkstoff aus der Substanzklasse der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI).

Das Ziel einer antiretroviralen Therapie (ART) ist in erster Linie die Hemmung der Virusreplikation (2). Die in Delstrigo® enthaltenen Wirkstoffe hemmen gleichzeitig verschiedene Schritte des HIV-Replikationszyklus (siehe Abbildung 1), welcher im Folgenden kurz beschrieben wird.

Die Bindung („Attachment“) des Virus an die Wirtszelle erfolgt über die Hüllproteine des Virus an den Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Rezeptor, der auf der Oberfläche von T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems (ZNS) zu finden ist (3). Zusätzlich benötigt HIV zum Eintritt in die Wirtszelle die Korezeptoren CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5 (CCR5)

oder CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4). Nach der Fusion des Virus mit der Zellmembran der Wirtszelle wird das virale einzelsträngige Ribonukleinsäure (RNA)-Genom mit Hilfe des Virus-Enzyms Reverse Transkriptase (RT) in provirale doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (DNA) umgeschrieben. Diese wird anschließend mit Hilfe der viralen Integrase in das Wirtsgenom eingebaut. Die virale DNA wird nun transkribiert und virale Proteine werden synthetisiert. Diese werden prozessiert und zu neuen Viruspartikeln („Assembly“) zusammengesetzt. An der Zellmembran verlassen die Viruspartikel über Knospung („Budding“) die Wirtszelle und reifen dort mit Hilfe der viralen Protease zu infektiösen Partikeln („Maturation“), die in die Blutbahn gelangen und weitere CD4-positive Zellen infizieren (3-5).

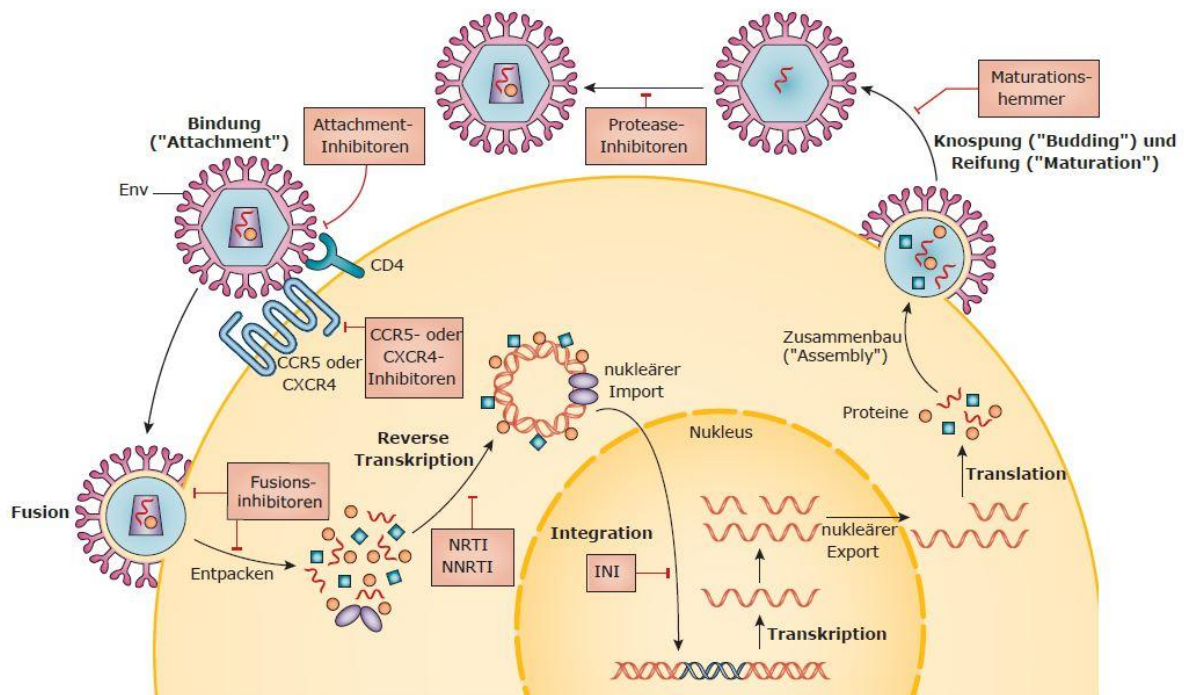


Abbildung 1: HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte für ART

ART: antiretrovirale Therapie; CCR5: CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5; CD4: Cluster of Differentiation 4; CXCR4: CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4; Env: Hüllprotein; HIV: humanes Immundefizienzvirus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.

Quelle: modifiziert nach (4)

Der Replikationszyklus des HIV bietet verschiedene Angriffspunkte für eine ART (siehe auch Abbildung 1). Entsprechend werden die Wirkstoffe in verschiedene Klassen eingeteilt: Entry-Inhibitoren (Fusionsinhibitoren, Attachment-Inhibitoren und CCR5- oder CXCR4-Inhibitoren), nukleosidische und nicht-nukleosidische RT-Inhibitoren (NRTI und NNRTI), Integrase-Inhibitoren (INI), Protease-Inhibitoren (PI) und Maturationshemmer (3).

Delstrigo® ist eine FDC aus einem NNRTI (DOR) und zwei NRTI (TDF und 3TC). NNRTI binden nicht-kompetitiv an die RT nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hierdurch kommt es zur Blockade der katalytisch aktiven Bindungsstelle. Die RT kann dadurch weniger Nucleoside binden, wodurch die Polymerisation deutlich verlangsamt und somit die Virusreplikation gehemmt wird. Im Gegensatz zu NRTI müssen NNRTI nicht durch intrazelluläre Enzyme aktiviert werden, sie sind unmittelbar nach der Aufnahme in die Zelle wirksam (3). 3TC ist ein gut verträgliches Cytidinanalogon, welches bereits vor mehr als 20 Jahren zur Therapie der HIV-1-Infektion in Europa zugelassen wurde und inzwischen Bestandteil mehrerer antiretroviraler Kombinationspräparate ist. Intrazellulär wird 3TC zu seinem aktiven 5'-Triphosphat-Metaboliten (Lamivudintriphosphat, 3TC-TP) phosphoryliert. Der Hauptwirkmechanismus von 3TC-TP ist die Hemmung der RT mittels DNA-Strangabbruch nach Einbau des Nucleotidanalogs (1).

Im Vergleich zu anderen NRTI besitzt TDF einen Phosphorsäure-Rest, daher wird es als Nucleotidanalogon bezeichnet. TDF wird in der Zielzelle zunächst von seinem Phosphonatanteil befreit und anschließend durch zwei Phosphorylierungsschritte aktiviert. TDF muss zunächst durch Diesterhydrolyse in Tenofovir (TFV) umgewandelt und anschließend durch zelluläre Enzyme zu Tenofovirdiphosphat phosphoryliert werden. Tenofovirdiphosphat hemmt die Aktivität der RT des HIV-1, indem es mit deren natürlichem Substrat Desoxyadenosin-5'-triphosphat konkurriert und nach dem Einbau in die DNA zum DNA-Strangabbruch führt (1). Wie 3TC ist TDF Bestandteil verschiedener antiretroviraler Kombinationstherapien (3).

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

Im Anwendungsgebiet von DOR/3TC/TDF stehen in Deutschland zahlreiche Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung. Diese werden den fünf verschiedenen Substanzklassen Entry-Inhibitoren, NRTI, NNRTI, INI und PI zugeordnet und können grundsätzlich zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen eingesetzt werden. In Deutschland zugelassene Arzneimittel sind in Tabelle 2-3 zusammengefasst. ART in der Substanzklasse der Maturationshemmer sind derzeit in klinischer Entwicklung.

Aufgrund des Risikos von Resistenzbildungen ist keine der in Tabelle 2-3 aufgeführten ART als Monotherapie zugelassen (3). Leitlinien empfehlen eine Kombination bestehend aus einer Sockeltherapie („Backbone“) mit zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Partner (NNRTI, INI oder geboosterter PI). Neben der Kombination verschiedener Einzelpräparate stehen den Patienten zudem einige Kombinationspräparate zur Verfügung, wodurch die einzunehmende Tablettenzahl und die Dosierungsfrequenz reduziert werden können (2, 6, 7).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland verfügbare Arzneimittel zur Therapie der HIV-1- Infektion

Substanzklasse(n)	Wirkstoff (Handelsname)	Abkürzung	ATC-Code
Entry-Inhibitoren	Enfuvirtid (8)	T-20	J05AX07
	Maraviroc (9, 10)	MRV	J05AX09
NNRTI	Efavirenz (11, 12)	EFV	J05AG03
	Etravirin (13)	ETV	J05AG04
	Nevirapin (14-16)	NVP	J05AG01
	Rilpivirin (17)	RPV	J05AG05
NRTI	Abacavir (18, 19)	ABC	J05AF06
	Didanosin (20, 21)	DDI	J05AF02
	Emtricitabin (22, 23)	FTC	J05AF09
	Lamivudin (24, 25)	3TC	J05AF05
	Stavudin (26, 27)	D4T	J05AF04
	Tenofoviridisoproxil (28, 29)	TDF	J05AF07
	Zidovudin (30-34)	AZT	J05AF01
INI	Dolutegravir (35)	DTG	J05AX12
	Raltegravir (36, 37)	RAL	J05AX08
PI	Atazanavir (38)	ATV	J05AE08
	Darunavir (39-41)	DRV	J05AE10
	Fosamprenavir (42, 43)	FPV	J05AE07
	Indinavir (44)	IDV	J05AE02
	Lopinavir/Ritonavir (45-47)	LPV/r	J05AE06
	Ritonavir ^a (48, 49)	RTV	J05AE03
	Saquinavir (50)	SQV	J05AE01
	Tipranavir (51, 52)	TPV	J05AE09
NRTI/NNRTI	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (53)	EFV/FTC/TDF	J05AR06
	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (54)	FTC/RPV/TDF	J05AR08
	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (55)	FTC/RPV/TAF	J05AR19
INI/NRTI	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (56)	EVG/COBI/FTC/TDF	JA05AR09
	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (57)	EVG/COBI/FTC/TAF	JA05AR18
	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (58)	DTG/ABC/3TC	J05AR13
	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (59)	BIC/FTC/TAF	J05AR20
INI/NNRTI	Dolutegravir/Rilpivirin (60)	DTG/RPV	J05AR21
PI/NRTI	Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (61)	DRV/COBI/FTC/TAF	J05AR22

a: Ritonavir wird als Booster eingesetzt. Aufgrund des schlechten Nebenwirkungsprofils ist Ritonavir als alleiniger PI jedoch obsolet.

ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor.

Quelle: (3)

Entry-Inhibitoren

Entry-Inhibitoren sind antiretrovirale Wirkstoffe, die den Eintritt des Virus in die Wirtszelle verhindern. Innerhalb dieser Substanzklasse wird, in Abhängigkeit des Angriffspunkts, zwischen den drei Gruppen Attachment-Inhibitoren, CCR5- oder CXCR4-Inhibitoren und Fusionsinhibitoren unterschieden (3).

Attachment-Inhibitoren verhindern die Aufnahme des Virus in die Zielzelle, indem die Bindung des Virus an den CD4-Rezeptor der Zielzelle blockiert wird. Attachment-Inhibitoren befinden sich derzeit noch in der klinischen Erprobung (3).

Neben dem CD4-Rezeptor werden außerdem die Korezeptoren CCR5 oder CXCR4 für die Aufnahme des Virus benötigt. Der derzeit einzige Korezeptorantagonist ist Maraviroc (MRV), welcher an den CCR5-Rezeptor bindet, somit die Interaktion mit dem viralen Oberflächenprotein Glykoprotein (gp)120 und damit den Eintritt in die Zelle verhindert. MRV ist nicht wirksam gegen Viren, die sowohl CXCR4 als auch CCR5 nutzen können (3, 10).

Zur dritten Gruppe der Entry-Inhibitoren, den Fusionsinhibitoren, gehört Enfuvirtid (T-20). T-20 bindet an das virale Protein gp41, wodurch die Fusion der viralen Zellmembran mit der Zellmembran der Zielzelle inhibiert wird (3, 8).

NRTI

NRTI konkurrieren mit physiologischen Nukleosiden um den Einbau in die DNA. Der Einbau der „falschen“ DNA-Bausteine während der reversen Transkription führt zum Abbruch der DNA-Synthese, wodurch es zur Hemmung der Virusreplikation kommt. NRTI sind bei der Aufnahme zunächst inaktiv und müssen für die Entfaltung der antiretroviralen Wirkung phosphoryliert werden. In der Zielzelle werden NRTI zu Triphosphaten phosphoryliert, welche dann als aktive Metabolite in die DNA eingebaut werden (3). Zidovudin (AZT) und Stavudin (D4T) sind Thymidin-Analoga, Emtricitabin (FTC) und 3TC sind Cytidin-Analoga, Abacavir (ABC) ist ein Guanosin-Analogon und Didanosin (DDI) und TFV sind Adenosin-Analoga. TFV wird intrazellulär zum aktiven Tenofovirdiphosphat phosphoryliert und konkurriert schließlich mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat. Die Aufnahme von TFV erfolgt über die Vorstufen Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) oder Tenofoviralafenamid (TAF). Im Gegensatz zu TDF, welches bereits im Plasma in TFV umgewandelt wird, erfolgt die Umwandlung von TAF zu TFV erst intrazellulär in der Zielzelle (3).

NNRTI

Im Gegensatz zu NRTI konkurrieren NNRTI nicht mit dem natürlichen Substrat der RT, sondern binden diese nicht-kompetitiv nahe an der Substratbindungsstelle für Nukleoside. Hierdurch kommt es zur Blockade der katalytisch aktiven Bindungsstelle, wodurch die RT weniger Nukleoside binden kann, was die Polymerisation deutlich verlangsamt und dadurch die Virusreplikation hemmt. Im Gegensatz zu NRTI müssen NNRTI nicht durch intrazelluläre Enzyme aktiviert werden, sie sind unmittelbar nach der Aufnahme in die Zielzelle wirksam. Auf dem deutschen Markt verfügbare NNRTI sind Efavirenz (EFV), Etravirin (ETV), Nevirapin (NVP) und Rilpivirin (RPV) (3). Die bisher zugelassenen NNRTI haben eine relativ niedrige Resistenzschwelle. Vor allem bei NNRTI der ersten Generation reicht oft eine Mutation im Virus-Genom für eine vollständige Resistenz des Virus gegenüber der Therapie aus. Diese Mutationen führen meist auch zu Kreuzresistenzen zwischen den verschiedenen NNRTI. Neben der Entstehung von Resistenzen unter Therapie, können bestehende resistente Virusvarianten auf bisher unbehandelte Patienten übertragen werden. Vor allem NNRTI-Resistenzen können auch ohne Selektionsdruck über lange Zeit persistieren, wodurch die Therapieoptionen in unbehandelten Patienten eingeschränkt sind und das virologische Ansprechen unter Therapie gemindert wird (3, 62).

Die Entwicklung neuer ART, welche auch gegen klassische NNRTI-Resistenzen wirksam sind, stellt demnach ein wichtiges Ziel dar. Als ein Parameter, mit dem die Wirksamkeit einer ART eingeschätzt werden kann, gilt der inhibitorische Quotient. Für eine optimale Inhibierung der Virusreplikation sollte die Minimalkonzentration des Wirkstoffes (C_{min}) stets über der Konzentration liegen, die nötig ist, um eine halbmaximale Hemmung der Virusreplikation zu erreichen (mittlere inhibitorische Konzentration, IC_{50}). Der inhibitorische Quotient (C_{min}/IC_{50}) sollte daher einen Wert deutlich größer als 1 haben (63). Ein niedriger inhibitorischer Quotient deutet darauf hin, dass der Arzneimittelspiegel zu niedrig ist oder Resistenzen gegen das Arzneimittel vorliegen. Der neue NNRTI DOR ist sowohl gegen das Wildtyp-Virus als auch gegen HIV-1 mit den klassischen NNRTI-Resistenzen (K103N, Y181C und G190A) *in vitro* wirksam (64, 65). Im Vergleich zu RPV und EFV zeigten sich deutlich höhere inhibitorische Quotienten gegenüber den klassischen NNRTI-Resistenzen K103N, Y181C und K103N/Y181C. Insgesamt deuten die *in-vitro*-Daten darauf hin, dass DOR im Vergleich zu RPV und EFV eine höhere Resistenzbarriere aufweisen könnte (1, 62, 64-66).

Der Wirkstoff DOR steht alleine als Arzneimittel Pifeltro[®] und als Fixdosiskombination mit 3TC und TDF als Arzneimittel Delstrigo[®] zur Verfügung und bietet somit flexible Optionen für ein individuelles Therapieschema. Insgesamt weist DOR ein gutes Sicherheitsprofil auf und die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit Delstrigo[®] waren Übelkeit (6 %) und Kopfschmerzen (5 %) (1). DOR ist vor allem hinsichtlich der ZNS-Verträglichkeit dem NNRTI EFV überlegen (1, 66, 67). Zu den häufigen Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie gehören auch Veränderungen im Lipidstoffwechsel, welche häufig mit einer Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie einhergehen (68). Patienten, die mit DOR behandelt wurden, wiesen in den Phase III-Studien bessere Lipidprofile auf als die Patienten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

im Vergleichsarm. Im Vergleich zum Ausgangswert wurde größtenteils eine klinische Verbesserung der Lipidwerte deutlich (69, 70). Aufgrund der klinischen Daten und der nachgewiesenen Wirksamkeit unabhängig der Ausgangsviruslast hebt sich DOR als neuer NNRTI von bisherigen Vertretern dieser Klasse ab.

INI

INI greifen an verschiedenen Schritten der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA ein. Sie hemmen die Bindung der Integrase an die virale DNA (Integrase-DNA-Bindungshemmer), die Prozessierung der viralen DNA (Prozessierungsinhibitoren), die Bindung der Integrase an die Wirts-DNA (Strangtransfer-Inhibitoren) oder den Mechanismus, welcher die bei der Integration entstandenen Lücken im Genom wieder auffüllen (Lückenreparatur-Inhibitoren). Die bisher auf dem Markt verfügbaren INI Bictegravir (BIC), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG) und Raltegravir (RAL) gehören zur Gruppe der Strangtransfer-Inhibitoren (3, 59).

PI

PI binden das aktive Zentrum der viralen Protease und verhindern dadurch die Bildung infektiöser Viruspartikel. Innerhalb der Substanzklasse der PI sind derzeit die Wirkstoffe Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) und Tipranavir (TPV) verfügbar (3). Aufgrund des schlechten Nebenwirkungsprofils ist RTV als alleiniger PI jedoch obsolet. Alle PI sind in Kombination mit einem Booster einzunehmen, um die Plasmaspiegel der PI anzuheben. Aktuell sind die beiden Booster Cobicistat (COBI) und RTV (selbst ein PI) zur pharmakokinetischen Verstärkung verfügbar (48, 71).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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
Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) (1) (die Abschnitte 4.4 und 5.1 sind in der Fachinformation enthalten).	nein	22.11.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Alle Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Delstrigo[®] entnommen.

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 des zu bewertenden Arzneimittels beruhen auf internen Quellen des pharmazeutischen Unternehmers. Angaben zum Wirkmechanismus der verschiedenen Therapieansätze sowie den dafür in Deutschland zur Verfügung stehenden Arzneimitteln wurden weiterführender Literatur sowie ggf. den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

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. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo® (Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil 100 mg/300 mg/245 mg); Stand der Information: November 2018.
2. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (Version 7). 2017. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2018]
3. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2018/2019. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15035. Epub 2015/01/01.
5. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. Nature Reviews Microbiology. 2015;13:484.
6. European AIDS Clinical Society. Leitlinien Version 9.0 (deutsch). 2017. Verfügbar unter: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf. [Zugriff am: 14.11.2018]
7. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2018. Verfügbar unter: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. [Zugriff am: 13.11.2018]
8. Roche Registration GmbH. Fachinformation Fuzeon® (Enfuvirtid 90 mg/ml) Stand der Information: Oktober 2018.
9. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation CELSENTRI (Maraviroc 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen); Stand der Information: April 2018.
10. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation CELSENTRI (Maraviroc 25 mg/75 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: April 2018.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva® (Efavirenz 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln); Stand der Information: Dezember 2017.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva® (Efavirenz 600 mg Filmtabletten); Stand der Information: Dezember 2017.
13. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence® (Etravirin 25 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2017.
14. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® (Nevirapin 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen); Stand der Information: November 2017.
15. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® (Nevirapin 200 mg Tabletten); Stand der Information: November 2017.
16. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® (Nevirapin 400 mg Retardtabletten); Stand der Information: November 2017.
17. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant® (Ralpivirin 25 mg Filmtabletten); Stand der Information: August 2017.
18. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen® (Abacavir 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen); Stand der Information: März 2018.
19. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen® (Abacavir 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2016.
20. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx® (Didanosin 2 g Pulver); Stand der Information: April 2016.
21. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx® (Didanosin 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln); Stand der Information: April 2016.
22. Gilead Sciences International Ltd. Fachinfomation Emtriva® (Emtricitabin 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen); Stand der Information: November 2016.
23. Gilead Sciences International Ltd. Fachinfomation Emtriva® (Emtricitabin 200 mg Hartkapseln); Stand der Information: November 2016.
24. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir (Lamivudin 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen); Stand der Information: März 2018.
25. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir (Lamivudin 150 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: März 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zerit[®] (Stavudin 15 mg/20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln); Stand der Information: Oktober 2016.
27. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zerit[®] (Stavudin 200 mg Pulver); Stand der Information: Oktober 2016.
28. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread[®] (Tenofoviridisoproxil als Fumarat 33 mg/ Granulat); Stand der Information: September 2018.
29. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread[®] (Tenofoviridisoproxil als Fumarat 245 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
30. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir (Zidovudin 10 mg/ml i.v. Konzentrat); Stand der Information: Juni 2017.
31. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir (Zidovudin 100 mg Hartkapseln); Stand der Information: Juni 2017.
32. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir (Zidovudin 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen); Stand der Information: Juni 2017.
33. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir (Zidovudin 250 mg Hartkapseln); Stand der Information: Juni 2017.
34. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir (Zidovudin 300 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2012.
35. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay (Dolutegravir 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
36. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress[®] (Raltegravir 400 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juni 2018.
37. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress[®] (Raltegravir 600 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juni 2018.
38. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz[®] (Atazanavir 100 mg/ 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln); Stand der Information: Februar 2018.
39. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista[®] (Darunavir 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.
40. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista[®] (Darunavir 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen); Stand der Information: Juli 2018.
41. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista[®] (Darunavir 400 mg/800 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.
42. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir (Fosamprenavir 50 mg Suspension); Stand der Information: Januar 2018.
43. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir (Fosamprenavir 700 mg Filmtabletten); Stand der Information: Januar 2018.
44. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Crixivan[®] (Indinavir 200 mg Hartkapseln); Stand der Information: Januar 2016.
45. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra[®] (Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai 2018.
46. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra[®] (Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai 2018.
47. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra[®] (Lopinavir/Ritonavir (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen); Stand der Information: Mai 2018.
48. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir[®] (Ritonavir 100 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

49. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir® (Ritonavir 100 mg Pulver); Stand der Information: Mai 2018.
50. Roche Registration GmbH. Fachinformation Invirase® (Saquinavir 500 mg Filmtablette) Stand der Information: März 2018.
51. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® (Tiplranavir 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen); Stand der Information: November 2017.
52. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® (Tiplranavir 250 mg Weichkapseln); Stand der Information: November 2017.
53. Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla® (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai 2018.
54. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Eviplera® (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil 200mg/25 mg/245 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.
55. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Odefsey® (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
56. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Stribild® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
57. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
58. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten); Stand der Information: September 2018.
59. Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Biktarvy® (Bictegravir 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juni 2018.
60. ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Juluca (Dolutegravir/Rilpivirin 50 mg/25 mg Filmtabletten); Stand der Information: Mai 2018.
61. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza® (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.
62. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ, et al. Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2241-7.
63. Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C. The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(4):301-8. Epub 2001/04/25.
64. Feng M, Wang D, Grobler JA, Hazuda DJ, Miller MD, Lai MT. In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):590-8. Epub 2014/11/12.
65. Usach I, Melis V, Peris JE. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:1-14. Epub 2013/09/07.
66. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro® (Doravirin 100 mg); Stand der Information: November 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

67. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Keikawus A, Hoffmann C, et al. Forty-eight-week efficacy and safety and early CNS tolerability of doravirine (MK-1439), a novel NNRTI, with TDF/FTC in ART-naïve HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19532.
68. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondo PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013;59(2):186-98. Epub 2013/04/16.
69. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439-018 (Woche 96): A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Doravirine (MK-1439) 100 mg Once Daily Versus Darunavir 800 mg Once Daily Plus Ritonavir 100 mg Once Daily, Each in Combination with TRUVADA™ or EPZICOM™/ KIVEXA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2018.
70. Merck Sharp & Dohme Corp. Studienbericht MK-1439A-021 (Woche 96): A Phase III Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-1439A Once-Daily Versus ATRIPLA™ Once-Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects. 2018.
71. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost® (Cobicistat 150 mg Filmtabletten); Stand der Information: Juli 2018.