

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cobicistat (Tybost[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
COBI	Cobicistat
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
EMA	Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency)
EVG	Elvitegravir
EU	Europäische Union
FTC	Emtricitabin
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (Multidrug And Toxin Extrusion Protein)
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OAT(P)	Organischer Anionen-Transporter (Polypeptid)
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cobicistat
Handelsname:	Tybost®
ATC-Code:	V03AX03
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10101995	EU/1/13/872/001	150 mg	30 Filmtabletten
10102003	EU/1/13/872/002	150 mg	3x30 Filmtabletten
EU=Europäische Union			

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.

Cobicistat (COBI/Tybost®) ist ein pharmakokinetischer Verstärker (Booster) und wird im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit den Protease-Inhibitoren (PI) Atazanavir (ATV) und Darunavir (DRV) eingesetzt [1].

COBI ist bereits in verschiedenen antiretroviralen Kombinationsprodukten zugelassen und verfügbar¹. Die Zulassung von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 infiziert sind, erfolgte durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) am 19. September 2013. Am 9. März 2020 erfolgte die Zulassungserweiterung als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei mit HIV-1 infizierten Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von

- mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV oder
- mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV.

Zur Veranschaulichung der verschiedenen Wirkmechanismen antiretroviraler Substanzen wird der Replikationszyklus des HIV im Folgenden zunächst kurz komplett dargestellt. Zum Eintritt in die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zelle nutzt das HIV den auf der Oberfläche von 60% aller T-Lymphozyten exprimierten CD4-Rezeptor sowie (primär) die beiden Korezeptoren CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 und CXCR4-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4; nach der Fusion mit der CD4-Zelle entleert das Virus seinen Kern in das Zytoplasma. Vor Nutzung der zelleigenen Systeme zur Replikation muss das als Ribonukleinsäure (RNA) vorliegende virale Genom zunächst in Desoxyribonukleinsäure (DNA) umgeschrieben werden (reverse Transkription). Die Umwandlung von viraler RNA in provirale DNA erfolgt mittels des viruseigenen Enzyms Reverse Transkriptase und stellt einen kritischen Schritt im viralen Replikationszyklus dar.

¹ Von der EMA zugelassen und in Deutschland verfügbar: Stribild® (ATC-Code JA05AR09) [2]; Genvoya® (ATC-Code JA05AR18) [3]; Symtuza® (ATC-Code J05AR22) [4]. Von der EMA zugelassen, in Deutschland jedoch nicht verfügbar: Evotaz® (ATC-Code J05AR15) [5]; Rezolsta® (ATC-Code J05AR14) [6].

Nach Integrase-vermittelter Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom erfolgt die Produktion neuer Viren. Dabei entstehen zunächst virale Makromoleküle, die von der viralen Protease und anderen zellulären Enzymen in Untereinheiten gespalten werden. Im weiteren Verlauf formen sich aus diesen verschiedenen Vorläufer-Proteinen unreife Virionen, die unter Mitnahme von Plasmamembran aus der Zelle austreten und nach ihrer Reifung weitere Zellen infizieren.

COBI ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der Cytochrom 3A-Unterfamilie der Cytochrome P450 (CYP). Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird – COBI wirkt also als pharmakokinetischer Booster.

Die pharmakokinetische Verstärkungswirkung von COBI wird im HIV-Bereich durch die Kombination von COBI mit Substanzen genutzt, die durch CYP3A metabolisiert werden – konkret die PI DRV und ATV und der Integrase-Inhibitor (INI) Elvitegravir (EVG); dabei hat COBI selbst keine antivirale Aktivität gegen HIV, sondern dient ausschließlich als Pharmakoenhancer [1].

Als Einzelsubstanz ist COBI für die pharmakokinetische Boosterung der PI ATV und DRV zugelassen: PI blockieren selektiv das virusspezifische Processing der viralen gag-pol Proteine in mit HIV-1-infizierten Zellen und verhindern auf diese Weise die Bildung reifer Virionen sowie die Infektion weiterer Zellen [7-10]. Aufgrund des raschen Metabolismus durch das Isoenzym CYP3A4 weist die Substanzklasse der PI nach oraler Einnahme eine niedrige systemische Exposition und kurze Halbwertszeiten auf. Diese für den Einsatz in der klinischen Praxis ungünstige Pharmakokinetik kann durch die zusätzliche Gabe eines Mechanismus-basierten Inhibitors der CYP3A-Enzyme deutlich verbessert werden: Die Inhibition des Isoenzym führt über die Hemmung des Abbaus sowohl zu einer Erhöhung der systemischen Exposition als auch zu einer Verlängerung der Halbwertszeiten („Boosterung“) [11].

Neben der Zulassung als Einzelsubstanz ist COBI in den Fixkombinationen EVG/COBI/Emtricitabin (FTC)/Tenofoviridisoproxil (TDF) und EVG/COBI/FTC/Tenofovir-alafenamid für die pharmakokinetische Boosterung des INI EVG verfügbar: Die Integrase ist ein vom HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieses Enzyms verhindert den Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA und blockiert so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion [2, 3].

Resistenz/Kreuzresistenz

Für COBI ist bei HIV-1 in vitro keine Resistenzentwicklung nachweisbar, da die Substanz keine antivirale Wirkung aufweist [1].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a					
<p>Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder • mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. <p>Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.</p>	Nein	9. März 2020 (Erweiterung des Anwendungsgebietes)	A					
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2: Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation) Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.</p> <p>Dosierung COBI wird in Kombination mit ATV oder DRV angewendet, daher ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von ATV bzw. DRV zu beachten. COBI muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Dosierung von COBI und des gleichzeitig angewendeten PI (ATV oder DRV) sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.</p> <p>Dosierungsschema bei Erwachsenen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>COBI-Dosis</th> <th>Dosis des HIV-1-PI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">150 mg einmal täglich</td> <td>ATV 300 mg einmal täglich</td> </tr> <tr> <td>DRV 800 mg einmal täglich</td> </tr> </tbody> </table>				COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich	DRV 800 mg einmal täglich
COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI							
150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich							
	DRV 800 mg einmal täglich							

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a												
Dosierungsschema bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="204 398 422 427">Körpergewicht (kg)</th> <th data-bbox="422 398 651 427">COBI-Dosis</th> <th data-bbox="651 398 1010 427">Dosis des HIV-1-PI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="204 427 422 488">≥ 40</td> <td data-bbox="422 427 651 488">150 mg einmal täglich</td> <td data-bbox="651 427 1010 488">ATV 300 mg einmal täglich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 488 422 517"></td> <td data-bbox="422 488 651 517"></td> <td data-bbox="651 488 1010 517">DRV 800 mg einmal täglich</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 517 422 546">35 bis <40</td> <td data-bbox="422 517 651 546">150 mg einmal täglich</td> <td data-bbox="651 517 1010 546">ATV 300 mg einmal täglich</td> </tr> </tbody> </table>				Körpergewicht (kg)	COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI	≥ 40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich			DRV 800 mg einmal täglich	35 bis <40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich
Körpergewicht (kg)	COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI													
≥ 40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich													
		DRV 800 mg einmal täglich													
35 bis <40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich													
Besondere Patientengruppen															
<i>Ältere Patienten</i>															
Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten über 65 Jahre erlauben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).															
<i>Nierenfunktionsstörung</i>															
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung von COBI nicht erforderlich, auch nicht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung. Bei dialysepflichtigen Patienten wurde COBI nicht untersucht, daher kann für diese Patienten keine Empfehlung ausgesprochen werden.															
Es konnte gezeigt werden, dass COBI die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der Fachinformation.															
<i>Leberfunktionsstörung</i>															
Eine Dosisanpassung von COBI bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).															
<i>Kinder und Jugendliche</i>															
Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV bei Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 35 kg ist nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV bei Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.															
<i>Schwangerschaft</i>															
Die Behandlung mit COBI und DRV während der Schwangerschaft führt zu einer geringeren DRV-Exposition. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation). Die Kombination DRV/RTV kann als Alternative in Betracht gezogen werden.															
Art der Anwendung															
COBI sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden.															
<u>Auszug aus 4.4:</u>															
<i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</i>															
COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat.															
Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich ATV und DRV). Durch höhere Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel können deren therapeutische Wirkungen sowie Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert sein. Bei durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln können diese erhöhten Plasmakonzentrationen potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen führen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).															
Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, ist kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation), da herabgesetzte Plasmakonzentrationen von COBI zu Plasmaspiegeln führen können, die für eine angemessene Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von ATV oder DRV nicht ausreichen.															
Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von COBI vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von COBI führt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).															
COBI ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von COBI kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).															
COBI hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).															
Im Gegensatz zu RTV ist COBI kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird der pharmakokinetische Verstärker (Booster) von RTV auf COBI umgestellt, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit COBI															

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von RTV als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><i>Vorschriften zur Kontrazeption</i></p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit DRV/COBI verringert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Östrogen-basierten Kontrazeptiva mit DRV/COBI werden andere oder zusätzliche Formen der Empfängnisverhütung empfohlen.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI oder mit DRV/COBI erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI oder mit DRV/COBI wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.</p> <p>Es liegen keine Daten vor, um Empfehlungen zur Anwendung von ATV/COBI oder DRV/COBI mit anderen oralen Kontrazeptiva zu geben. Eine andere Form der Empfängnisverhütung ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung von COBI und antiretroviralen Arzneimitteln</i></p> <p>COBI muss entweder zusammen mit ATV (300 mg einmal täglich) oder DRV (800 mg einmal täglich) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung von COBI zusammen mit ATV oder DRV im Rahmen eines anderen Dosierungsschemas ist nicht erwiesen. Aus randomisierten kontrollierten Studien liegen Daten zur antiviralen Wirksamkeit von mit COBI geboostertem ATV vor, nicht jedoch für mit COBI geboostertem DRV (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p>COBI darf nicht als pharmakokinetischer Verstärker von anderen HIV-1-PI oder anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die einen Booster benötigen, verwendet werden, da für diese Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können. Die gleichzeitige Anwendung könnte eine unzureichende Plasmakonzentration des/der antiretroviralen Arzneimittel(s) zur Folge haben, was zum Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p>COBI zusammen mit ATV oder DRV darf nicht in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen angewendet werden, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung in Form eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Inhibitors benötigen, um die gewünschte therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen (d. h. mit einem weiteren PI). Für diese Kombinationen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung kann zu herabgesetzten Plasmakonzentrationen von ATV, DRV und/oder den anderen antiretroviralen Wirkstoffen, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung benötigen, führen. Dadurch kann es zum Verlust der antiviralen Wirkung und zur Resistenzentwicklung kommen.</p> <p>COBI darf nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die COBI oder RTV enthalten, angewendet werden, da COBI und RTV ähnliche Wirkungen auf CYP3A haben.</p> <p><i>Auswirkungen auf die geschätzte Kreatinin-Clearance</i></p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass COBI die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten Kreatinin-Clearance führt, muss berücksichtigt werden, wenn man COBI bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel.</p> <p>Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen oder mehrere gleichzeitig angewendeten Wirkstoffe eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir). Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation.</p> <p>Es liegen derzeit nur unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von TDF und COBI im Vergleich zu Behandlungsregimen, die TDF ohne COBI enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.</p> <p><i>Lebererkrankung</i></p> <p>Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p>Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit COBI und DRV während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters, verglichen mit der postpartalen Phase, zu einer geringeren DRV-Exposition führt. Die COBI-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der DRV-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6 der Fachinformation). DRV in Kombination mit niedrig dosiertem RTV kann als Alternative in Betracht gezogen werden.</p> <p><i>Sonstige Bestandteile</i></p> <p>COBI enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.</p> <p><u>Auszug aus 5.1:</u></p> <p><i>Klinische Erfahrung</i></p> <p><i>Bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion</i></p> <p>In der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase III-Studie GS-US-216-0114 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI zusammen mit ATV bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten mit einem geschätzten Ausgangswert für die Kreatinin-Clearance von über 70 mL/min (n=692) untersucht.</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder ATV 300 mg+COBI 150 mg einmal täglich oder ATV 300 mg+RTV 100 mg einmal täglich, jeweils in Kombination mit einer fixen Hintergrundtherapie bestehend aus TDF 300 mg und FTC 200 mg, eingenommen als Fixkombination. Die Randomisierung wurde entsprechend der beim Screening ermittelten HIV-1-RNA-Last stratifiziert (≤ 100.000 Kopien/mL oder > 100.000 Kopien/mL). In beiden Studienarmen wurde die virologische Ansprechrate untersucht. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL). Die Viren waren zu Studienbeginn nachgewiesenermaßen empfindlich gegenüber ATV, FTC und TDF.</p> <p>Die Merkmale zu Studienbeginn und die Behandlungsergebnisse nach 48 und 144 Wochen in Studie GS-US-216-0114 sind in den Tabellen 7 und 8 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>ATV+COBI+FTC und TDF als Fixkombination war im Vergleich zu ATV+RTV+FTC und TDF als Fixkombination hinsichtlich des Erreichens einer Viruslast von HIV-1-RNA < 50 Kopien/mL nicht unterlegen.</p> <p>Die Veränderungen der CD4-Zellzahlen in Studie GS-US-216-0114 nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 9 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Bei einer Analyse der Teilnehmer mit Therapieversagen in der Studie GS-US-216-0114 bis Woche 144 lagen in allen 21 Fällen von virologischem Versagen in der COBI-Gruppe auswertbare genotypische Daten für gepaarte Isolate von Studienbeginn und Therapieversagen vor. Von diesen 21 Patienten entwickelten 3 die mit FTC assoziierte Resistenz-Substitution M184V. Bei keinem der Teilnehmer traten die mit Tenofovir assoziierten Resistenz-Substitutionen K65R oder K70E oder eine primär mit PI assoziierte Resistenz-Substitution auf. In der RTV-Gruppe lagen für alle 19 Fälle von virologischem Versagen genotypische Daten vor. Von diesen 19 Patienten entwickelte 1 Patient die mit FTC assoziierte Resistenz-Substitution M184V; mit Tenofovir oder primäre mit PI assoziierte Resistenz-Substitutionen traten nicht auf.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI mit ATV oder DRV wurden in einer offenen Phase II/III-Studie, GS-US-216-0128, bei 21 HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 90 mL/min bei Studienbeginn untersucht. Die Patienten erhielten COBI 150 mg einmal täglich entweder mit ATV 300 mg einmal täglich (n=14) oder mit DRV 800 mg einmal täglich (n=7), jeweils mit einer Hintergrundtherapie bestehend aus zwei NRTI.</p> <p>Das mittlere Alter der Patienten betrug 14 Jahre (Spanne: 12-17); 62% waren männlich; 38% waren Asiaten, 33% waren Weiße und 19% waren Farbige. Zu Studienbeginn hatten 20/21 Probanden einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von < 50 Kopien/mL, und 1 Proband hatte einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma=50 Kopien/mL.</p> <p>Bei den mit COBI+ATV behandelten Patienten betrug die mediane CD4-Zellzahl und der mediane prozentuale Anteil der CD4-Zellen zu Studienbeginn 770 Zellen/mm³ (Spanne: 486-1.765) bzw. 33% (Spanne: 23-45%). In Woche 48 hielten 93% (13/14) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von < 50 Kopien/mL aufrecht, und die mediane Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bei der CD4-Zellzahl und dem medianen prozentualen Anteil der CD4-Zellen betrug -60 Zellen/mm³ bzw. -0,3%. Bei den mit COBI+DRV behandelten Patienten betrug die mediane CD4-Zellzahl und der mediane prozentuale Anteil der CD4-Zellen zu Studienbeginn 1.117 Zellen/mm³ (Spanne: 658-2.416) bzw. 45% (Spanne: 28-56%). In Woche 48 hielten 86% (6/7) der Patienten einen HIV-1-RNA-Wert im Plasma von < 50 Kopien/mL aufrecht (von einem Probanden fehlten die Daten), und die mediane Änderung im Vergleich zu Studienbeginn bei der CD4-Zellzahl und dem medianen prozentualen Anteil der CD4-Zellen betrug -342 Zellen/mm³ bzw. -6%. Insgesamt waren 3 von 21 Patienten für die Resistenzanalyse geeignet: 1 Patient zeigte keine Resistenz bezüglich der Protease oder der Reverse Transkriptase und bei 2 Patienten fehlten Daten aufgrund eines Assay-Fehlers.</p> <p>Die EMA hat für COBI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von HIV-1-Infektionen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> <p><u>Auszug aus 5.2:</u></p> <p>Resorption</p> <p>Nach oraler Anwendung von COBI zum Essen wurden bei HIV-1-infizierten Patienten Spitzen-Plasmaspiegel von COBI 4 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die mittlere C_{max}, AUC_{0-24h} und C_{trough} (Mittelwert\pmSA) im Steady-State nach Mehrfachdosierung von COBI bei HIV-1-infizierten Patienten (n=68) betragen $1,2\pm 0,3$ μg/mL, $10,9\pm 3,8$ μg•h/mL bzw. $0,07\pm 0,07$ μg/mL.</p> <p>Eine Studie zur Resorption von COBI in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme wurde nicht durchgeführt. In klinischen Studien wurde COBI zusammen mit ATV bzw. DRV zum Essen eingenommen, gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dieser Wirkstoffe. Es wird empfohlen, COBI zum Essen einzunehmen.</p> <p>Verteilung</p> <p>COBI wird zu 97-98% durch humane Plasmaproteine gebunden; das Verhältnis der mittleren Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt 2.</p> <p>Biotransformation</p> <p>COBI wird durch (vorwiegend) CYP3A- und (in geringerem Umfang) CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-COBI entfielen 99% der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes COBI. Metabolite sind in geringer Konzentration im Urin und Stuhl nachzuweisen; sie sind nicht an der CYP3A-hemmenden Wirkung von COBI beteiligt.</p> <p>Elimination</p> <p>Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-COBI wurden 86% bzw. 8,2% der Dosis mit den Fäzes und dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von COBI nach Einnahme von COBI liegt im Median bei ca. 3–4 Stunden.</p> <p>Linearität/Nicht-Linearität</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Die COBI-Exposition verläuft im Bereich von 50 bis 400 mg nicht linear und überproportional zur Dosis, was dem Bild eines mechanismusbasierten CYP3A-Inhibitors entspricht.</p> <p>Ältere Patienten Die Pharmakokinetik von COBI wurde bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) nicht vollständig untersucht.</p> <p>Geschlecht Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für COBI festgestellt.</p> <p>Ethnische Zugehörigkeit Es wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund der ethnischen Zugehörigkeit für COBI festgestellt.</p> <p>Kinder und Jugendliche Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren, die in der Studie GS-US-216-0128 mit COBI geboostertes ATV (n=14) oder DRV (n=7) erhielten, waren die Expositionen von ATV und COBI (AUC_{0-24}, C_{max} und C_{trough}) höher (24% bis 180%) als bei Erwachsenen. Die höheren Werte wurden jedoch nicht als klinisch signifikant erachtet, da die Sicherheitsprofile bei den erwachsenen und pädiatrischen Patienten ähnlich waren. Die mittlere DRV-C_{trough} war bei den Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen niedriger (61%), wurde aber aufgrund des Expositions-Ansprech-Verhältnisses nicht als klinisch signifikant erachtet. Die Pharmakokinetik von COBI bei Kindern <12 Jahren oder mit einem Körpergewicht <35 kg wurde nicht untersucht.</p> <p>Nierenfunktionsstörung Bei nicht mit HIV-1-infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance unter 30 mL/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von COBI durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von COBI festgestellt, was sich mit der geringen renalen Clearance von COBI deckt.</p> <p>Leberfunktionsstörung COBI wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), die nicht mit HIV-1 infiziert waren, wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von COBI durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von COBI festgestellt. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von COBI erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von COBI wurde bisher nicht untersucht.</p> <p>Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion Die Pharmakokinetik von COBI wurde bei mit Hepatitis-B- und/oder -C-Virus koinfizierten Patienten nicht vollständig untersucht.</p>			

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

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

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 9. März 2020 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.“. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 19. September 2013 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.</p>	

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von COBI, der PI ATV und DRV und des INI EVG wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost[®] 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2019.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: Juli 2019.
- [4] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: Juli 2019.
- [5] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Produktinformation Evotaz 300 mg/150 mg Filmtabletten (Atazanavir/Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.
- [6] Janssen-Cilag International NV. Produktinformation Rezolsta 800 mg/150 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat). Stand der Information: Januar 2020.
- [7] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2019.
- [8] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 400 mg/800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2019.
- [9] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2019.
- [10] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz® 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Februar 2019.
- [11] Gerber JG. Using pharmacokinetics to optimize antiretroviral drug-drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 2000 Jun;30 Suppl 2:S123-9.