

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doravirin (Pifeltro[®])

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2022

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	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte für ART	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR5	CC-Motiv-Chemokinrezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
C _{min}	Minimale Wirkstoffkonzentration
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
CYP	Cytochrom-P450
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DOR	Doravirin
Env	Hüllprotein
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PI	Protease-Inhibitor
PIP	Paediatric investigation plan (Pädiatrisches Prüfkonzept)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
TDF	Tenofovirdisoproxil (fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil)
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

Wirkstoff:	Doravirin
Handelsname:	Pifeltro® Pifeltro® 100 mg Filmtabletten
ATC-Code:	J05AG06
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
14260609	EU/1/18/1332/001	100 mg	30 Tabletten
14260615	EU/1/18/1332/002	100 mg	90 Tabletten
PZN: Pharmazentralnummer			

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 Pifeltro® enthält den Wirkstoff Doravirin (DOR) aus der Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ-1 (HIV-1) eingesetzt (1).

Das Ziel einer antiretroviralen Therapie (ART) ist in erster Linie die Hemmung der Virusreplikation (2). Durch die Kombination von DOR mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wird die humane Immundefizienzvirus (HIV)-Replikation gleichzeitig an verschiedenen Stellen gehemmt. Der HIV-Replikationszyklus (siehe Abbildung 1) wird im Folgenden kurz beschrieben.

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 (Ribonucleic acid, RNA)-Genom mit Hilfe des Virus-Enzyms Reverse Transkriptase (RT) in provirale doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid, 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 zusammengesetzt („Assembly“). 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).

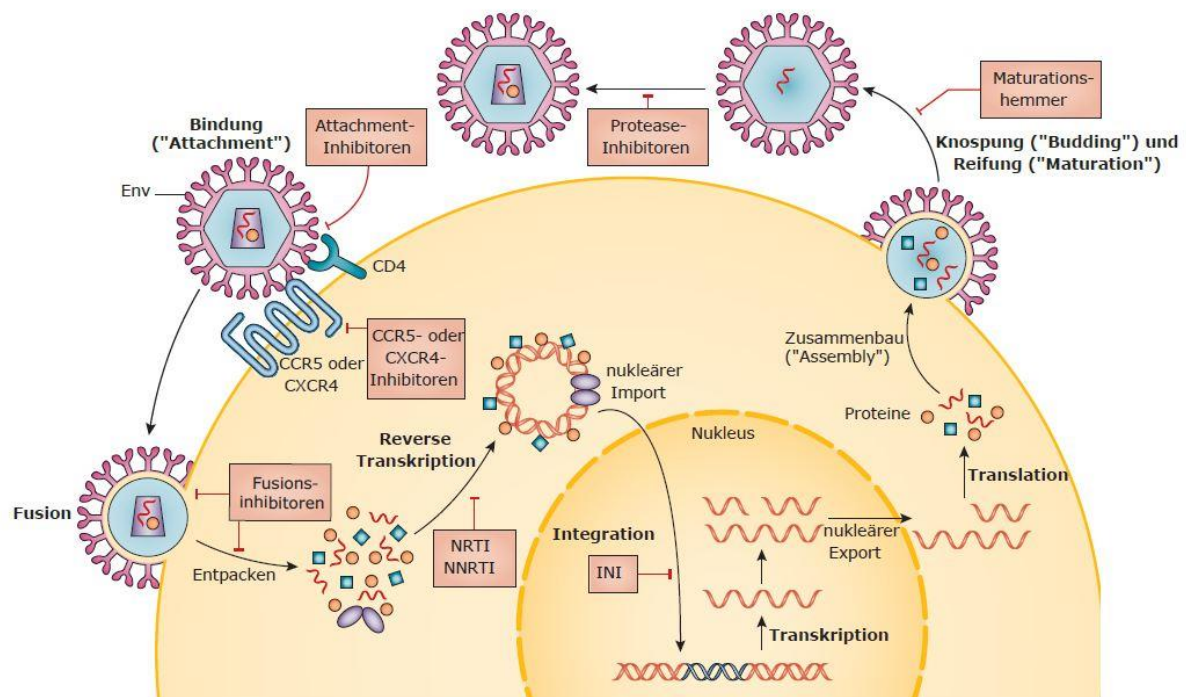


Abbildung 1: HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte für ART

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: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
Quelle: in Anlehnung an (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 Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und NNRTI, Integrase-Inhibitoren (INI), Protease-Inhibitoren (PI) und Maturationshemmer (3).

Bei DOR handelt es sich um einen Wirkstoff der Substanzklasse der NNRTI.

NNRTI

NNRTI binden das natürliche Substrat der RT 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. NNRTI sind unmittelbar nach der Aufnahme in die Zielzelle wirksam. 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

allen NNRTI-Resistenzen können auch ohne Selektionsdruck über lange Zeit persistieren, wodurch die Therapieoptionen eingeschränkt sind und das virologische Ansprechen unter Therapie gemindert wird (3, 6).

Wirksamkeit und Sicherheit von DOR

Als ein Parameter, mit dem die Wirksamkeit einer ART eingeschätzt werden kann, gilt der inhibitorische Quotient. Für eine optimale Inhibierung der Virusreplikation sollte die minimale Wirkstoffkonzentration (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 (7). Ein niedriger inhibitorischer Quotient deutet darauf hin, dass der Arzneimittelspiegel zu niedrig ist oder Resistenzen gegen das Arzneimittel vorliegen. Der 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 (8, 9).

Der Wirkstoff DOR steht als Monosubstanz zur freien Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als Arzneimittel Pifeltro[®] und als Fixdosiskombination mit Tenofovirdisoproxil (fumarat) und Lamivudin als Arzneimittel Delstrigo[®] zur Verfügung. Insgesamt weist DOR ein gutes Sicherheitsprofil auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit DOR waren Übelkeit (4 %) und Kopfschmerzen (3 %) (1). DOR ist vor allem hinsichtlich der ZNS-Verträglichkeit dem NNRTI Efavirenz überlegen (1, 10, 11). Zu den häufigen Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie gehören auch Veränderungen im Lipidstoffwechsel, welche häufig mit einer Hypercholesterinämie oder Hypertriglyzeridämie einhergehen (12). Patienten, die mit DOR behandelt wurden, wiesen in den Phase III-Studien bessere Lipidprofile auf als die Patienten im Vergleichsarm. Im Vergleich zum Ausgangswert wurde größtenteils eine klinische Verbesserung der Lipidwerte deutlich (13). Aufgrund der klinischen Daten und der nachgewiesenen Wirksamkeit unabhängig der Ausgangsviruslast hebt sich DOR als NNRTI von bisherigen Vertretern dieser Klasse ab. In der Studie zeigte sich auch für Jugendliche ein gutes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil (14, 15).

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Die antiretrovirale Therapie wirkt bei Kindern und Jugendlichen auf gleiche Weise wie bei Erwachsenen (16). In Studien konnte gezeigt werden, dass die NNRTI-Therapie für Kinder und Jugendliche effektiv und verträglich ist (17, 18). DOR stellt daher eine weitere Option für ein individuelles Therapieschema für die pädiatrische Bevölkerung dar.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier
Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, 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) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	nein	07. April 2022	A
<p>Auszug aus Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <p>Obwohl sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression mittels einer antiretroviralen Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung von HIV-1 erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.</p> <p>NNRTI-Substitutionen und die Anwendung von Doravirin</p> <p>Doravirin wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischen Versagen auf andere antiretrovirale Therapien untersucht. NNRTI-assoziierte Mutationen, die beim Screening entdeckt wurden, waren Teil der Ausschlusskriterien in den Phase-IIb- und -III-Studien. Ein Grenzwert für die durch verschiedene NNRTI-Substitutionen herabgesetzte Empfindlichkeit, der mit einer Verringerung der klinischen Wirksamkeit einhergeht, wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.1). Für die Anwendung von Doravirin bei HIV-1-infizierten Patienten mit nachgewiesener Resistenz gegen die NNRTI-Substanzklasse gibt es keine ausreichende Evidenz.</p> <p>Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren</p> <p>Vorsicht ist geboten, wenn Doravirin mit Arzneimitteln verordnet wird, welche die Exposition von Doravirin herabsetzen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).</p> <p>Immun-Reaktivierungs-Syndrom</p> <p>Bei Patienten unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie ist das Immun-Reaktivierungs-Syndrom beschrieben worden. Während der Einleitungsphase der antiretroviralen Kombinationstherapie können Patienten, deren Immunsystem anspricht, eine Entzündungsreaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen (wie eine <i>Mycobacterium-avium</i>-Infektion, eine Zytomegalie-Infektion, eine <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Pneumonie [PCP] oder eine Tuberkulose) entwickeln, die eine weitere Evaluierung und Behandlung notwendig machen kann.</p> <p>Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow, Autoimmunhepatitis, Polymyositis und Guillain-Barré-Syndrom) sind im Kontext von Immunreaktivierungen ebenfalls beschrieben worden; allerdings ist die Zeit bis zum Auftreten variabler und ein Auftreten ist viele Monate nach Einleitung der Therapie möglich.</p>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:**Resistenz***Kinder und Jugendliche*

In der klinischen Studie IMPAACT 2014 (Protokoll 027) erfüllte kein Studienteilnehmer, der zu Baseline virologisch supprimiert war, die Kriterien für eine Resistenzanalyse. Ein nicht vorbehandelter Studienteilnehmer entsprach den Kriterien des Protokolls für virologisches Versagen (definiert als 2 aufeinanderfolgende HIV-1-RNA Plasmatestergebnisse ≥ 200 Kopien/ml) in oder nach Woche 24 und wurde hinsichtlich einer Resistenzentwicklung ausgewertet; es wurde weder das Entstehen einer genotypischen noch einer phänotypischen Resistenz gegenüber Doravirin festgestellt.

Klinische Erfahrung*Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit von Doravirin wurde in Kombination mit Lamivudin und Tenofoviridisoproxil (DOR/3TC/TDF) in einer offenen, einarmigen Studie an HIV-1-infizierten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren untersucht (IMPAACT 2014 (Protokoll 027)).

Zu Baseline betrug das mediane Alter der Studienteilnehmer 15 Jahre (Bereich: 12 bis 17), 58 % waren weiblich, 78 % waren asiatischer Herkunft und 22 % waren Schwarz. Die mediane CD4+ T-Zell Zahl betrug 713 Zellen pro mm^3 (Bereich: 84 bis 1.397). Nach der Umstellung auf DOR/3TC/TDF waren 95 % (41/43) der virologisch supprimierten Studienteilnehmer in Woche 24 weiterhin supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und 93 % (40/43) (HIV-1 RNA < 59 Kopien/ml) blieben in Woche 48 supprimiert.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Doravirin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt, entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“

3TC: Lamivudin; CYP: Cytochrom-P450; DOR: Doravirin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PCP: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie; PIP: pädiatrisches Prüfkonzept; RNA: Ribonukleinsäure; TDF: Tenofoviridisoproxil (fumarat)

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

Alle Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Pifeltro[®] 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln 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) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	22. November 2018
Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, auf die in der Fachinformation verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs der jeweiligen Abschnitte nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von Pifeltro [®] mit Stand April 2022 zu entnehmen.	
HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	

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.

Alle Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Pifeltro[®] entnommen (1).

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 Pifeltro® 100 mg Filmtabletten: Stand: April 2022; 2022 [Stand: 20.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 9; 2020 [Stand: 15.03.2022]. Verfügbar unter: https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion/at_download/file.
3. Hoffmann C. RJ. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
4. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Primers 2015; 1(1):1–22. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
5. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. Nat Rev Microbiol 2015; 13(8):484–96. doi: 10.1038/nrmicro3490.
6. 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. doi: 10.1128/AAC.02650-15.
7. Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Merry C. The role of therapeutic drug monitoring in treatment of HIV infection. British Journal of Clinical Pharmacology 2001; 51(4):301–8. doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.01380.x.
8. Feng M, Wang D, Grobler JA, Hazuda DJ, Miller MD, Lai M-T. 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. doi: 10.1128/AAC.04201-14.
9. Usach I, Melis V, Peris J-E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. Journal of the International AIDS Society 2013; 16(1):18567. doi: 10.7448/IAS.16.1.18567.
10. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo®: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
11. 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-naive HIV-positive patients. Journal of the International AIDS Society 2014; 17(3):19532. doi: 10.7448/IAS.17.4.19532.
12. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondó PHC. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. Revista da Associação Médica Brasileira 2013; 59(2):186–98. doi: 10.1016/j.ramb.2012.11.003.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Doravirin (Pifeltro®): Modul 4A; 2019 [Stand: 15.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2890/2019-01-14_Modul4A_Doravirin.pdf.
14. Merck & Co., Inc. CSR IMPAACT 2014: Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescents [Data on file]; 2021.
15. Merck & Co., Inc. CSR IMPAACT 2014 - Data Cut 48 week: Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-infected Children and Adolescents; 2022.
16. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Stand: 15.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
17. Lapphra K, Vanprapar N, Chearskul S, Phongsamart W, Chearskul P, Prasitsuebsai W et al. Efficacy and tolerability of nevirapine- versus efavirenz-containing regimens in HIV-infected Thai children. *International journal of infectious diseases* 2008; 12(6):e33-8. doi: 10.1016/j.ijid.2007.10.008.
18. Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, Kanjanavanit S, Wannarit P, Sirisanthana T et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program. *Clinical infectious diseases* 2005; 41(1):100–7. doi: 10.1086/430714.