

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Delstrigo®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.04.2022

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 | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 14 |
| 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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 11 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 14 |

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 3TC | Lamivudin |
| 3TC-TP | Lamivudintriphosphat |
| ART | Antiretrovirale Therapie |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BMD | Bone mineral density (Knochendichte) |
| 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 |
| FDC | Fix dose combination (Fixdosiskombination) |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| 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 |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| PCP | Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie |
| PI | Protease-Inhibitor |
| PIP | Paediatric investigation plan (Pädiatrisches Prüfkonzept) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RNA | Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure) |
| RPV | Rilpivirin |
| RT | Reverse Transkriptase |
| RTV | Ritonavir |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| TDF | Tenofoviridisoproxil (fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil) |
| TP | Triphosphat |
| 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/Tenofoviridisoproxil |
| Handelsname: | Delstrigo® Delstrigo® 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten |
| ATC-Code: | J05AR24 |
| 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 |
|---------------------------|------------------|--|---------------|
| 14260621 | EU/1/18/1333/001 | 100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin, 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil | 30 Tabletten |
| 14260638 | EU/1/18/1333/002 | 100 mg Doravirin, 300 mg Lamivudin, 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechend 245 mg Tenofoviridisoproxil | 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 Delstrigo® ist eine Fixdosiskombination (Fix dose combination, FDC) aus Doravirin (DOR), Tenofoviridisoproxil (TDF) und Lamivudin (3TC) (1). Die beiden nukleosidischen 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 im November 2018 zugelassenen 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 DOR/3TC/TDF enthaltenen Wirkstoffe hemmen gleichzeitig verschiedene Schritte des humanen Immundefizienzvirus (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 (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).

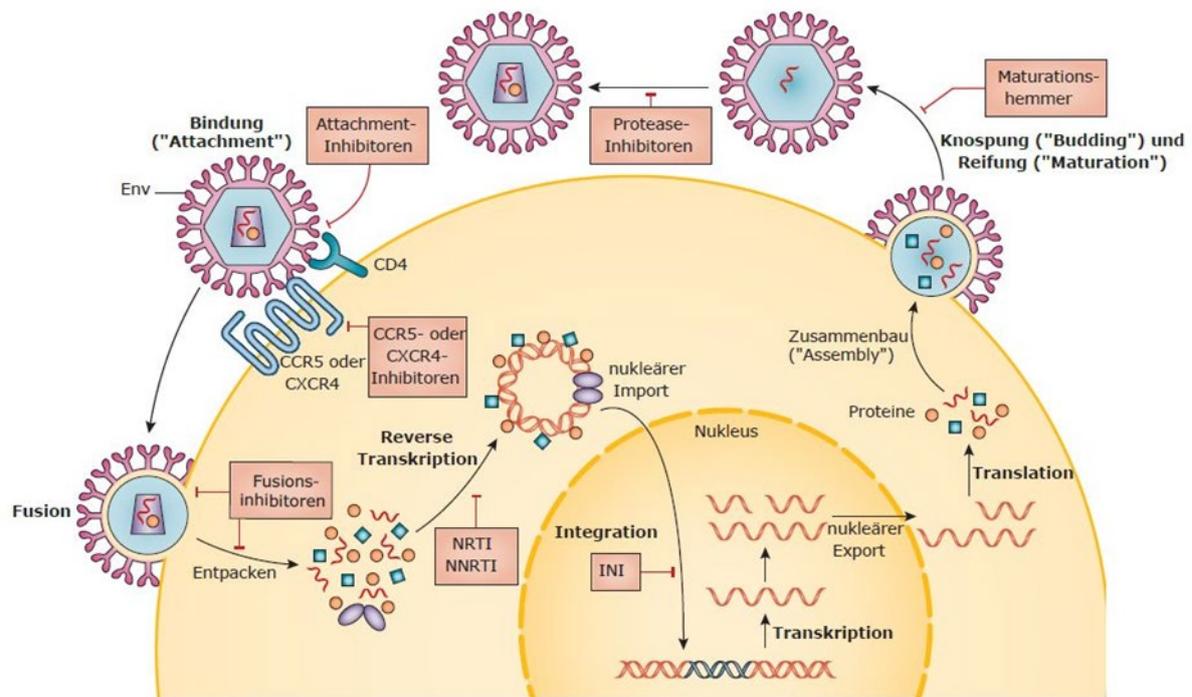


Abbildung 1: HIV-Replikationszyklus und Angriffspunkte für ART

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), NRTI und NNRTI, Integrase-Inhibitoren (INI), Protease-Inhibitoren (PI) und Maturationshemmer (3).

DOR/3TC/TDF ist eine FDC aus einem NNRTI (DOR) und zwei NRTI (TDF und 3TC).

NNRTI

NNRTI binden das natürliche Substrat der RT nicht-kompetitiv nahe an der Substratbindungsstelle für Nucleoside. Hierdurch kommt es zur Blockade der katalytisch aktiven Bindungsstelle, wodurch die RT weniger Nucleoside binden kann, was die

Polymerisation deutlich verlangsamt und dadurch die Virusreplikation hemmt. NNRTI sind unmittelbar nach der Aufnahme in die Zielzelle wirksam (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 eingeschränkt sind und das virologische Ansprechen unter Therapie gemindert wird (3, 6).

NRTI

NRTI konkurrieren mit physiologischen Nucleosiden 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).

TDF besitzt einen Phosphorsäure-Rest, daher wird es als Nucleotidanalogen bezeichnet. TDF muss zunächst durch Diesterhydrolyse in Tenofovir umgewandelt und anschließend durch zelluläre Enzyme zu Tenofovidiphosphat phosphoryliert werden. Durch die Diphosphorylierung ahmt Tenofovidiphosphat Nucleosidtriphosphate nach, da Tenofovir selbst bereits einen Phosphatrest besitzt. Tenofovidiphosphat 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). TDF ist Bestandteil verschiedener antiretroviraler Kombinationstherapien (3).

3TC ist ein gut verträgliches Cytidinanalogen, 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).

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 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 (7). Ein niedriger inhibitorischer Quotient deutet darauf hin, dass der Arzneimittelspiegel zu niedrig ist oder Resistenzen gegen das Arzneimittel vorliegen. Der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 FDC mit 3TC und TDF 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/3TC/TDF 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). Mit DOR/3TC/TDF steht für therapieerfahrene HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg sowie mit bekannten Resistenzen und Toxizitäten eine weitere effektive, gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 |
|---|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofovirdisoproxil ausschließen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). | nein | 28. März 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>Schwere akute Exazerbation einer Hepatitis B bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten</p> <p>Alle Patienten mit HIV-1 sollten auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion getestet werden, bevor eine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird.</p> <p>Schwere akute Exazerbationen einer Hepatitis B (z. B. Leberdekomensation und Leberversagen) sind bei mit HIV-1 und HBV ko-infizierten Patienten beschrieben worden, die Lamivudin oder Tenofovirdisoproxil – zwei der Wirkstoffe von Delstrigo – abgesetzt haben. Mit HIV-1 und HBV ko-infizierte Patienten sind nach Beendigung der Behandlung mit Delstrigo mindestens über mehrere Monate engmaschig mittels klinischer und labortechnischer Folgeuntersuchungen zu überwachen. Sofern erforderlich, kann die Einleitung einer Hepatitis-B-Therapie angezeigt sein, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose, da eine nach der Behandlung auftretende Hepatitis-Exazerbation zu einer hepatischen Dekompensation und zu Leberversagen führen kann.</p> <p>Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Nierenfunktionsstörung</p> <p>Nierenfunktionsstörungen, u. a. Fälle akuten Nierenversagens und Fanconi-Syndrom (Schädigung der Nierentubuli mit schwerer Hypophosphatämie), sind unter der Anwendung von Tenofovirdisoproxil, eines Wirkstoffes von Delstrigo, berichtet worden.</p> <p>Die Gabe von Delstrigo sollte vermieden werden, wenn gleichzeitig oder kurz zuvor nephrotoxische Arzneimittel (z. B. hochdosierte oder mehrere nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.5). Nach Behandlungsbeginn mit hochdosierten oder mehreren NSAR sind bei HIV-infizierten Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, die zuvor unter Tenofovirdisoproxil stabil erschienen, Fälle von akutem Nierenversagen beschrieben worden. Einige Patienten bedurften einer Hospitalisierung und Nierenersatztherapie. Bei Bedarf sollten bei Patienten mit dem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung Alternativen zu NSAR erwogen werden.</p> | | | |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Persistierende oder sich verschlimmernde Knochenschmerzen, Gliederschmerzen, Frakturen und/oder Muskelschmerzen oder -schwäche können Manifestationen einer proximalen renalen Tubulopathie sein und sollten bei Risikopatienten Anlass zur Untersuchung der Nierenfunktion geben.

Es wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance vor Einleitung der Therapie mit Delstrigo und, wenn klinisch erforderlich, auch während der Therapie, bei allen Patienten zu bestimmen. Bei Patienten mit Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten, die bereits zuvor unter Adefovirdipivoxil renale Ereignisse hatten, wird empfohlen, die geschätzte Kreatinin-Clearance, das Serumphosphat, die Harnglukose und Protein im Harn vor Einleitung von Delstrigo und auch häufiger während der Behandlung mit Delstrigo zu bestimmen, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten.

Lamivudin und Tenofoviridisoproxil werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Delstrigo ist abzusetzen, wenn die geschätzte Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min fällt, da die Anpassungen des Dosierungsintervalls, die für Lamivudin und Tenofoviridisoproxil erforderlich sind, mit dem Kombinationsarzneimittel in Tablettenform nicht möglich sind (siehe Abschnitt 4.2).

Knochenschwund und Mineralisierungsdefekte***Knochendichte***

In klinischen Prüfungen bei HIV-1-infizierten Erwachsenen war Tenofoviridisoproxil mit einer etwas stärkeren Abnahme der Knochendichte (BMD) und Zunahmen der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels assoziiert, was auf einen im Vergleich zu Vergleichsarzneimitteln erhöhten Knochenumsatz hindeutet. Auch die Serumspiegel von Parathormon und 1,25-Vitamin D waren bei Patienten unter Tenofoviridisoproxil höher. In anderen Studien (prospektive und Querschnitts-Studien) wurden die ausgeprägtesten Abnahmen der BMD bei den Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxil als Teil eines Behandlungsregimes erhielten, das mit einem Proteasehemmer geboostert war.

Knochenanomalitäten (die selten zu Frakturen beitragen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie einhergehen.

Die Auswirkungen der mit Tenofoviridisoproxil assoziierten Veränderungen der Knochendichte und der biochemischen Marker auf die langfristige Knochengesundheit und das zukünftige Frakturrisiko sind unbekannt. Knochendichtemessungen sollten bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten mit anamnestisch bekannter pathologischer Knochenfraktur oder anderen Risikofaktoren für Osteoporose oder Knochenschwund erwogen werden. Zwar wurden die Auswirkungen einer Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D nicht untersucht, eine solche Supplementierung könnte jedoch bei allen Patienten nützlich sein. Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Mineralisierungsdefekte

Mit proximalen renalen Tubulopathien assoziierte Fälle einer Osteomalazie, die sich als Knochen- oder Gliederschmerzen manifestierte und zu Frakturen beigetragen haben könnte, sind in Zusammenhang mit der Anwendung von Tenofoviridisoproxil beschrieben worden. Arthralgien und Muskelschmerzen bzw. -schwäche sind bei Fällen von proximalen renalen Tubulopathien ebenfalls berichtet worden. Eine Hypophosphatämie und Osteomalazie infolge einer proximalen renalen Tubulopathie sind bei Patienten mit Risiko für eine Nierenfunktionsstörung in Betracht zu ziehen, die unter der Anwendung von Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxil enthalten, mit persistierenden oder sich verschlimmernden Knochen- oder Muskelsymptomen vorstellig werden (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen antiviralen Arzneimitteln

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil darf nicht gleichzeitig mit anderen lamivudinhaltigen Arzneimitteln oder mit Arzneimitteln, die Tenofoviridisoproxil oder Tenofoviralfenamid enthalten, oder mit Adefovirdipivoxil angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil sollte nicht mit Doravirin angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist zur Dosisanpassung (z. B. bei Anwendung mit Rifabutin) erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren

Vorsicht ist geboten, wenn Doravirin mit Arzneimitteln verordnet wird, welche die Exposition von Doravirin herabsetzen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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 *Mycobacterium-avium*-Infektion, eine Zytomegalie-Infektion, eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie [PCP] oder eine Tuberkulose) entwickeln, die eine weitere Evaluierung und Behandlung notwendig machen kann.

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.

Lactose

Delstrigo enthält 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, Lamivudin oder Tenofovir festgestellt.

Klinische Erfahrung***Kinder und Jugendliche***

Die Wirksamkeit von DOR/3TC/TDF wurde 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 mm³ (Bereich: 84 bis 1.397). Nach der Umstellung auf DOR/3TC/TDF waren 95 % (41/43) der virologisch supprimierten Studienteilnehmer auch in Woche 24 weiterhin supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und 93 % (40/43) blieben in Woche 48 supprimiert (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Delstrigo 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; BMD: Knochendichte; CYP: Cytochrom-P450; DOR: Doravirin; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV(-1): humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); NNRTI: nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; 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 Delstrigo[®] entnommen (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| 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). | 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 Delstrigo® mit Stand März 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 Delstrigo® 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 Delstrigo®: Stand: März 2022; 2022 [Stand: 12.04.2022]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (Version 9): Version 9; 2020 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion/view>.
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):15035. 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 // 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 Pifeltro® 100 mg Filmtabletten: Stand: April 2022; 2022 [Stand: 20.04.2022]. 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(4 Suppl 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. Rev Assoc Med Bras (1992) 2013; 59(2):186–98. doi: 10.1016/j.ramb.2012.11.003.
 13. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Delstrigo®): Modul 4A; 2019 [Stand: 23.03.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2896/2019-01-14_Modul4A_Doravirin-Lamivudin-Tenofovirdisoproxil.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: 23.03.2022]. 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. Clin Infect Dis 2005; 41(1):100–7. doi: 10.1086/430714.