

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  
(Biktarvy<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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 .....	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	18

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	18

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Biochemische Struktur von RAL, EVG, DTG und BIC.....	9
Abbildung 2: Dissoziationshalbwertszeit verfügbarer INI: Wildtyp HIV-1-Integrase-DNA-Komplex.....	10
Abbildung 3: Veränderung der mittleren effektiven Hemmkonzentration (EC <sub>50</sub> -fache Veränderung).....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
BIC	Bictegravir
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DP	Diphosphat
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EC <sub>50</sub>	Mittlere effektive Konzentration (Half Maximal Effective Concentration)
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
gp	Glykoprotein
HBV	Hepatitis-B-Virus
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
I. E.	Internationale Einheit
INI	Integrase-Inhibitor

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TPV	Tipranavir
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
<b>Handelsname:</b>	Biktarvy®
<b>ATC-Code:</b>	J05AR20
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
14050272	EU/1/18/1289/001	50 mg/200 mg/25 mg	30 Tabletten
14050289	EU/1/18/1289/002	50 mg/200 mg/25 mg	3x30 Tabletten
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.*

Biktarvy® ist eine Fixkombination aus dem Integrase-Inhibitor (INI) Bictegravir (BIC) und den nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF) (ATC-Code J05AR20) [1]. BIC ist ein neuer INI mit distinkten Unterschieden zu den bereits verfügbaren Substanzen dieser Klasse. FTC und TAF sind für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) bereits in verschiedenen antiretroviralen Einzel- und/oder Kombinationsprodukten zugelassen und verfügbar<sup>1</sup>.

Die in Biktarvy® enthaltenen antiretroviralen Substanzen greifen an verschiedenen Stellen im HIV-Replikationszyklus ein – zur Veranschaulichung der verschiedenen Wirkmechanismen wird der Replikationszyklus 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 (CCR5) und CXCR4-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4 (CXCR4); 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 (RT) und stellt einen kritischen Schritt im viralen Replikationszyklus dar. Die durch die virale Integrase katalysierte Integration der viralen DNA ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem die Integrase zunächst an die virale DNA bindet, wodurch der sogenannte Präintegrationskomplex entsteht. Im nächsten Schritt entfernt die Integrase an beiden Enden der viralen DNA ein Dinukleotid (3'-Prozessierung), wobei die Bindung der Integrase an beiden 3'-Enden bestehen bleibt und eine zirkuläre Form entsteht. Der Präintegrationskomplex wird nach Bindung an das zelluläre

<sup>1</sup> FTC: Emtriva® (ATC-Code: J05AF09) [2, 3]; Truvada® (ATC-Code: J05AR03) [4]; Atripla® (ATC-Code: J05AR06) [5]; Eviplera® (ATC-Code: J05AR08) [6]; Stribild® (ATC-Code: JA05AR09) [7]; Genvoya® (ATC-Code: JA05AR18) [8]; Descovy® (ATC-Code: J05AR17) [9]; Odefsey® (ATC-Code: J05AR19) [10]; Symtuza® (ATC-Code: JA05AR22) [11].  
TAF: Genvoya® (ATC-Code: JA05AR18) [8]; Descovy® (ATC-Code: J05AR17) [9]; Odefsey®, (ATC-Code: J05AR19) [10]; Symtuza® (ATC-Code: JA05AR22) [11].

Protein Lens Epithelial-Derived Growth Factor durch dieses in den Zellkern transportiert. Im letzten, ebenfalls von der Integrase katalysierten Schritt, wird die virale DNA über die irreversible, kovalente Bindung der 3'-Hydroxylenden an die Phosphodiesterbindungen der Wirts-DNA in das Wirtsgenom integriert (Strangtransfer). Nach der Integrase-vermittelten 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.

### **FTC und TAF**

FTC und TAF sind NRTI. FTC ist ein Nukleosidanalogen von Cytidin; TAF wird in vivo in Tenofovir (TFV) umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Anders als FTC ist TFV nur unzureichend bioverfügbar und muss aufgrund dessen in Form von Prodrugs verabreicht werden (TAF oder Tenofoviridisoproxil [TDF]). NRTI werden nach intrazellulärer Phosphorylierung bei der reversen Transkription als falsche Bausteine in die DNA-Kette eingebaut und führen durch den resultierenden Kettenabbruch dazu, dass das virale Genom nicht in das Wirtsgenom integriert wird und das Virus damit nicht replizieren kann. Die eigentlichen Wirksubstanzen sind dabei die NRTI-Triphosphate: Entsprechend wird FTC durch zelluläre Enzyme zu FTC-Triphosphat phosphoryliert. Als Nukleotidanalogen enthält TFV bereits eine Phosphatgruppe und muss intrazellulär nur mehr zu TFV-Diphosphat (TFV-DP) phosphoryliert werden [1].

### **BIC**

BIC ist ein neuer HIV-1-INTI. Ebenso wie die anderen derzeit verfügbaren INTI inhibiert auch BIC den Strangtransfer, d. h. die irreversible Integration der viralen DNA in Form des Präintegrationskomplexes in das Wirtsgenom. Die Hemmung der Integrase erfolgt dabei durch die Bindung von BIC an die für die Funktion des Enzyms essentiellen  $Mg^{2+}$ - und  $Mn^{2+}$ -Ionen im katalytischen Zentrum der Integrase. Der grundlegende Wirkmechanismus der Strangtransfer-INTI ist identisch, allerdings weist BIC eine im Vergleich zu anderen INTI optimierte biochemische Struktur (siehe Abbildung 1) auf, durch die die mit der Wirksamkeit assoziierte und damit klinisch relevante Anhaftung an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex deutlich verlängert wird.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

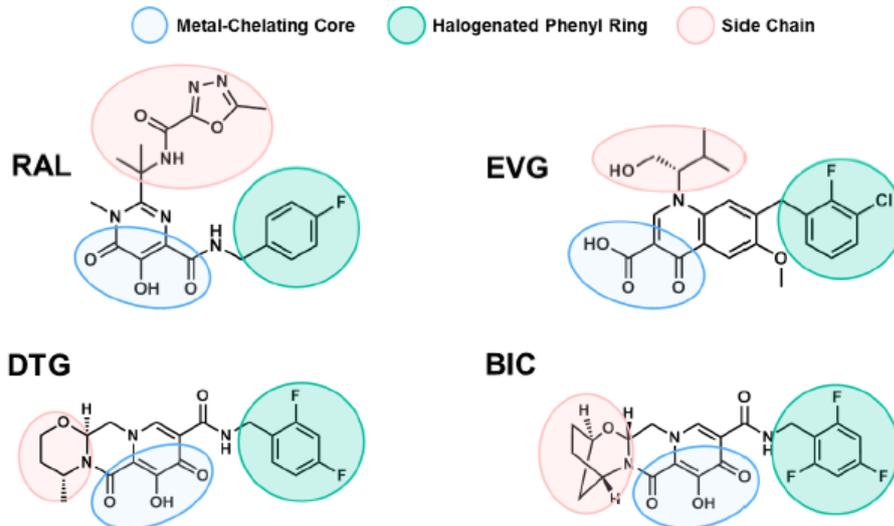


Abbildung 1: Biochemische Struktur von RAL, EVG, DTG und BIC

Quelle: [12]

BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, RAL=Raltegravir

So konnte bereits für Dolutegravir (DTG) gezeigt werden, dass die Bindungszeit an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex mit der antiretroviralen Wirksamkeit und der Höhe der Resistenzbarriere zu korrelieren scheint [13]. Mit einer Dissoziationshalbwertszeit von 38 Stunden bindet BIC deutlich länger an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex als die anderen verfügbaren INI (Elvitegravir [EVG], DTG und Raltegravir [RAL]) (siehe Abbildung 2) [14]. Klinisch entsprechend zeichnet sich BIC bereits in der für antiretrovirale Substanzen obligatorischen Monotherapie-Studie über 10 Tage durch eine sehr hohe virologische Wirksamkeit aus (Senkung der HIV-1-Viruslast um 2,08 Log-Stufen) [15], die sich in den klinischen Studien in Kombination mit FTC/TAF durchweg bestätigt hat (siehe Modul 4).

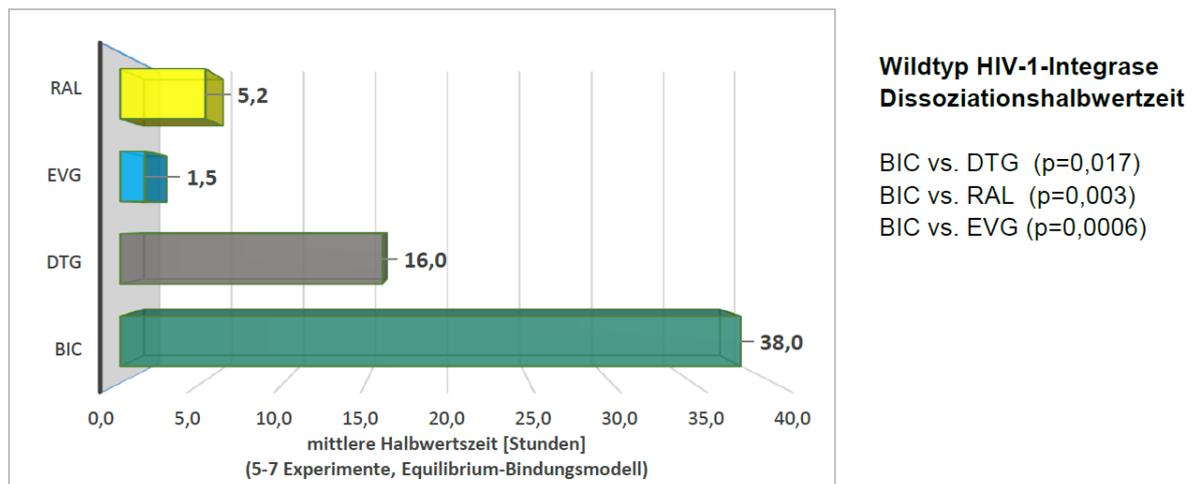


Abbildung 2: Dissoziationshalbwertszeit verfügbarer INI: Wildtyp HIV-1-Integrase-DNA-Komplex

Quelle: nach White (2017) [12]

BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RAL=Raltegravir

Auch die Plasma-Halbwertszeit von BIC ist ausreichend lang und liegt bei komfortablen und Einnahmefehler verzeihenden 17,3 Stunden [1]. Entsprechend der beschriebenen Pharmakokinetik kann die Gabe von BIC nicht nur einmal täglich ungeboostert erfolgen, sondern ermöglicht zudem einen Einnahmespielraum (Forgivingness), das heißt eine gewisse Toleranz gegenüber suboptimaler Adhärenz oder Einnahmefehlern. Damit kann das Risiko der Selektion resistenter Virusmutanten bei unzureichender Suppression des Virus unter antiretroviraler Therapie vermindert werden.

Im Vergleich zu anderen INI weist BIC ein verbessertes, robusteres Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere auf und ist in Isolaten mit INI-Virusmutanten nachweislich wirksamer als RAL, DTG und EVG, dies insbesondere auch in Isolaten mit den INI-assozierten Resistenzkombinationen, die mit einer High-Level Resistenz gegen die verfügbaren Substanzen aus der Substanzklasse einhergehen [12]. So zeigt BIC bei 70% der resistenten Viren Wirksamkeit ( $\leq 2,5$ -fache Veränderung der mittleren effektiven Konzentration [EC<sub>50</sub>] im Vergleich zum Wildtypvirus), während dies bei DTG bei 49% der resistenten Viren der Fall ist. EVG und RAL zeigen noch bei 6%, respektive 2% der resistenten Viren Wirksamkeit [16]. Damit ist BIC bei den meisten INI-resistenten Varianten noch wirksam, sogar bei Varianten, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber DTG aufweisen [12, 15, 16].

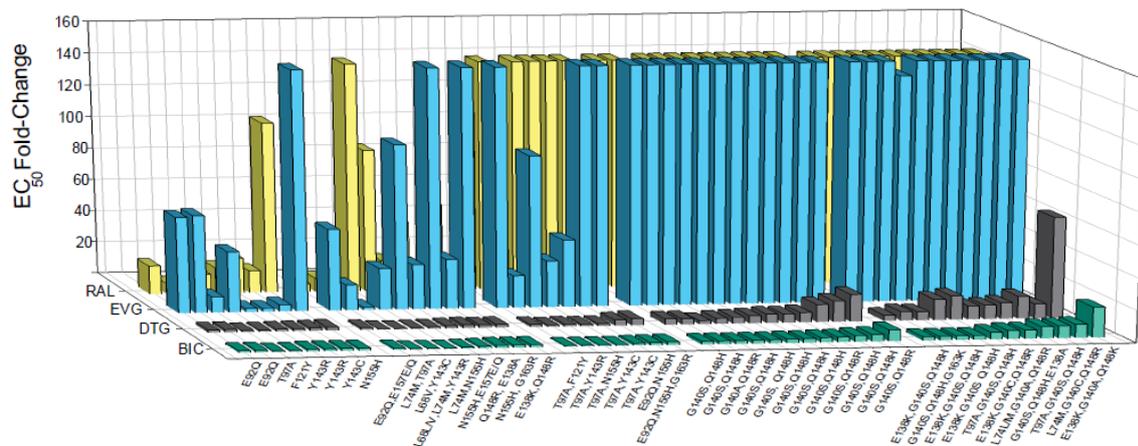


Abbildung 3: Veränderung der mittleren effektiven Hemmkonzentration ( $EC_{50}$ -fache Veränderung)

Quelle: [17]

BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir,  $EC_{50}$ =Mittlere effektive Konzentration, EVG=Elvitegravir, RAL=Raltegravir

Das distinkte Resistenzprofil von BIC bietet somit nicht nur erhebliche Vorteile im Hinblick auf die Kreuzresistenz zwischen RAL und EVG, sondern auch gegenüber DTG, da die Dosierung von DTG bei Vorliegen von INI-assoziierten Resistenzen verdoppelt und DTG somit zweimal täglich eingenommen werden muss.

Des Weiteren zeichnet sich BIC durch ein vorteilhaftes Interaktionsprofil mit wenigen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf, da es über die zwei metabolischen Wege Cytochrom P450 (CYP)3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 abgebaut wird. Im Gegensatz zu anderen INI werden diese Enzyme durch BIC weder gehemmt noch induziert, weshalb BIC mit entsprechenden Inhibitoren oder Stimulanzien von CYP3A4 oder UGT1A1 verabreicht werden kann [15]. Dies ermöglicht beispielsweise die gleichzeitige Anwendung von Metformin ohne jeweilige Dosisanpassung.

Da BIC nicht renal verstoffwechselt wird, sind keine Dosisanpassungen für Patienten mit einer reduzierten Kreatinin-Clearance (CrCl) nötig und BIC/FTC/TAF kann als Fixkombination bei Patienten mit einer CrCl, respektive geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault von  $\geq 30$  mL/min angewendet werden [1]. Darüber hinaus wird die Adhärenz-relevante Convenience für den Patienten durch Mahlzeiten-unabhängige Einnahme und die Formulierung als Single-Tablet-Regime verbessert.

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

Im Anwendungsgebiet, d. h. zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen, stehen prinzipiell Wirkstoffe aus fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Im Folgenden werden nur die Wirkstoffe genannt, die aktuell in Deutschland verfügbar sind:

- NRTI<sup>2</sup>:
  - Abacavir (ABC; Ziagen<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF06) [18, 19]
  - FTC (Emtriva<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF09) [2, 3]
  - Lamivudin (3TC; Epivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF05) [20, 21]
  - TDF (Viread<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF07) [22, 23]
  - Zidovudin (AZT; Retrovir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AF01) [24-28]
  - ABC/3TC (Kivexa<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR02) [29]
  - ABC/3TC/AZT (Trizivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR04) [30]
  - FTC/TDF (Truvada<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR03) [4]
  - FTC/TAF (Descovy<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR17) [9]
  - AZT/3TC (Combivir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR01) [31]
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):
  - Efavirenz (EFV; Sustiva<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG03) [32, 33]
  - Etravirin (ETV; Intelence<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG04)<sup>3</sup> [34]
  - Nevirapin (NVP; Viramune<sup>®</sup> und Viramune Retard<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG01) [35-37]
  - Rilpivirin (RPV; Edurant<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AG05)<sup>4</sup> [38]
- Protease-Inhibitoren (PI):
  - Atazanavir (ATV; Reyataz<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE08) [39]
  - Darunavir (DRV; Prezista<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE10) [40-45]
  - Fosamprenavir (FPV; Telzir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE07) [46, 47]
  - Lopinavir/Ritonavir (LPV/r; Kaletra<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE06) [48-50]
  - Ritonavir (RTV; Norvir<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE03) (als Booster) [51, 52]
  - Saquinavir (SQV; Invirase<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE01) [53]
  - Tipranavir (TPV; Aptivus<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AE09)<sup>3</sup> [54]

---

<sup>2</sup> Die NRTI Stavudin (Zerit<sup>®</sup>) und Didanosin (Videx<sup>®</sup>) wurden hier nicht mehr berücksichtigt, da sie zwar noch zugelassen und verfügbar sind, der pharmazeutische Unternehmer jedoch für beide Produkte die globale Marktrücknahme angekündigt hat.

<sup>3</sup> Nur für vorbehandelte Patienten zugelassen.

<sup>4</sup> Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- INI:
  - RAL (Isentress<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX08) [55, 56]
  - DTG (Tivicay<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX12) [57]
- Entry-Inhibitoren:
  - Enfuvirtid (T-20; Fuzeon<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX07)<sup>3</sup> [58]
  - Maraviroc (MVC; Celsentri<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AX09)<sup>3</sup> [59, 60]
- NRTI/NNRTI:
  - EFV/FTC/TDF (Atripla<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR06)<sup>3</sup> [5]
  - FTC/RPV/TDF (Eviplera<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR08)<sup>4</sup> [6]
  - FTC/RPV/TAF (Odefsey<sup>®</sup>, ATC-Code: J05AR19)<sup>4</sup> [10]
- NRTI/INI:
  - EVG/Cobicistat (COBI)/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>, ATC-Code JA05AR09) [7]
  - EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya<sup>®</sup>, ATC-Code JA05AR18) [8]
  - ABC/DTG/3TC (Triumeq<sup>®</sup>, ATC-Code J05AR13) [61]
- NRTI/PI
  - DRV/COBI/FTC/TAF (Symtuza<sup>®</sup>, ATC-Code J05AR22) [11]
- NNRTI/INI
  - DTG/RPV (Juluca<sup>®</sup>, ATC-Code J05AR21) [62]

**Wirkstoffklasse NRTI**

NRTI stellen, wie beschrieben, sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der RT von HIV-1 dar und werden abhängig von ihrer Basenstruktur in unterschiedlicher Klassen eingeteilt: FTC und 3TC sind Cytidin-Analoga, während AZT zur Klasse der Thymidin-Analoga gehören (Pyrimidin-Basen); ABC ist ein Guanosin-Analogon, TAF und TDF sind Adenosin-Analoga (Purin-Basen).

Nach intrazellulärer Phosphorylierung zu aktiven Di- bzw. Triphosphaten konkurrieren die NRTI mit physiologischen Nukleotiden als alternative Substrate um den Einbau in die DNA-Kette und führen durch den resultierenden Kettenabbruch dazu, dass das virale Genom nicht in das Wirtsgenom integriert wird und das Virus sich entsprechend nicht replizieren kann. Der grundsätzliche Wirkmechanismus ist also gleich, allerdings unterscheiden sich die NRTI im Hinblick auf das assoziierte Resistenzprofil zum Teil erheblich, ebenso hinsichtlich der Wirksamkeit und vor allem auch der Verträglichkeit. So sind beispielsweise auftretende Resistenzmutationen je nach Art der zugrundeliegenden Base teilweise deutlich unterschiedlich.

**Wirkstoffklasse NNRTI**

Das Zielenzym der NNRTI ist wie bei den NRTI die RT von HIV-1. Anders als NRTI werden NNRTI jedoch nicht als falsche Substrate eingebaut, sondern binden direkt und nicht-kompetitiv in einer den NNRTI gemeinsamen Bindetasche der RT, die erst durch die Bindung entsteht, und inhibieren ihre Funktion durch allosterische Hemmung [63, 64]. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der RT eingeschränkt. Die Wirkung der HIV-2-RT oder zelluläre DNA-Polymerasen ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oder  $\delta$ ) werden nicht signifikant gehemmt. Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt und entsprechend werden zum Teil unterschiedliche Resistenzen beobachtet [32-38].

**Wirkstoffklasse PI**

Die HIV-Protease ist der Angriffspunkt der PI. Sie spaltet ein virales Makromolekül, das so genannte gag-pol Protein, in seine Untereinheiten. Durch die selektive Inhibierung dieses virusspezifischen Processing der viralen gag-pol Proteine in HIV-1-infizierten Zellen durch PI wird die Bildung reifer Virionen sowie konsekutiv die Infektion weiterer Zellen verhindert [39, 44, 47, 50-54, 63]. Alle PI bis auf RTV sind überwiegend ähnlich in Wirksamkeit und Verträglichkeit und müssen geboostert werden, um klinisch wirksam zu sein, sodass sich Klassen-spezifische Interaktionsprobleme über das CYP3A4-System ergeben [63]. Der PI RTV wird im klinischen Alltag ausschließlich in subtherapeutischen Dosierungen als pharmakokinetischer Booster in Kombination mit PI und EVG eingesetzt: Als potenter Inhibitor des CYP3A4-Isoenzym hemmt RTV den Abbau von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen (so auch den Abbau von PI und EVG), wodurch die Halbwertszeit der geboosterten Substanzen verlängert wird und eine Einmalgabe möglich ist [51, 52].

**Wirkstoffklasse INI**

Das HIV-kodierte Enzym Integrase ist wie auch die RT und die Protease ein Schlüsselenzym im HIV-1-Replikationszyklus und ist bei der Integration viraler DNA in die Wirts-DNA beteiligt [63]. INI hemmen die katalytische Aktivität der Integrase und verhindern dadurch die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom und konsekutiv die Neusynthese von HI-Viren (siehe Abschnitt 2.1.2) [55-57]. Ein wichtiger Schritt bei der Integration viraler DNA ist der Strangtransfer. Nach Bindung der Integrase an die virale DNA und Prozessierung innerhalb des Präintegrationskomplexes vermittelt die Integrase das Andocken und die irreversible Bindung der Hydroxylenden der viralen DNA an die Wirts-DNA [63]. Strangtransfer-INI wie DTG, EVG und RAL greifen an dieser Stelle der DNA-Integration ein und besitzen grundlegend einen identischen Wirkmechanismus, jedoch unterscheiden sie sich hinsichtlich der klinisch relevanten Anhaftung an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex und damit auch hinsichtlich der antiretroviralen Wirksamkeit und der Höhe der Resistenzbarriere [13].

**Wirkstoffklasse Entry-Inhibitoren**

MVC ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten. MVC bindet selektiv an den humanen Chemokinrezeptor CCR5, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird. Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen

MVC: Die Selektion von Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen (CXCR4-nutzendes Virus), oder die Selektion resistenter Viren, die weiterhin CCR5 nutzen (CCR5-tropes Virus). Bezüglich der genotypischen Resistenz zeigte sich eine Zunahme von Mutationen im Glykoprotein (gp)120 der Virushülle (das virale Protein, das an den CCR5-Co-Rezeptor bindet). In Zellkulturen waren alle klinischen HIV-1-Isolate, die gegenüber NRTI, NNRTI, PI und T-20 resistent waren, empfindlich gegen MVC. Auf der Basis der verfügbaren Daten scheint das Resistenzprofil gegenüber anderen antiretroviralen Arzneimitteln zum Zeitpunkt des Therapieversagens mit CXCR4-nutzenden Viren ähnlich zu sein wie das der CCR5-tropen Viruspopulationen zu Behandlungsbeginn. Daher muss bei der Auswahl der Behandlungsoptionen davon ausgegangen werden, dass die Viren, die Teil der zunächst unentdeckten CXCR4-nutzenden Virenpopulation waren, das gleiche Resistenzprofil aufweisen wie die CCR5-trope Viruspopulation [59, 60].

T-20 ist ein Vertreter der Substanz-Klasse der Fusions-Inhibitoren. T-20 inhibiert die räumliche Umstrukturierung von HIV-1-gp41 und agiert durch eine spezifische extrazelluläre Bindung an das Virusprotein, wodurch die Fusion zwischen der viralen Zellmembran und Zielzellen-Zellmembran blockiert und dadurch das Eindringen der viralen RNA in die Zielzelle verhindert wird. In vitro wurden HIV-1-Isolate mit verminderter Empfindlichkeit für T-20 selektiert, die Substitutionen in den Aminosäuren 36-38 der gp41-Ektodomäne aufwiesen. In vivo wurden Substitutionen – in abnehmender Häufigkeit – an den Aminosäure-Positionen 38, 43, 36, 40, 42 und 45 beobachtet. Spezifische Einzelsubstitutionen an diesen Abschnitten bei gp41 resultierten jeweils in unterschiedlichen Abnahmen vom Ausgangswert für die rekombinante virale Empfindlichkeit für T-20. Es wird nicht erwartet, dass Mutationen in den Aminosäuren 36-45 von gp41, die eine Resistenz gegen T-20 verursachen, zu einer Kreuzresistenz gegen andere Klassen antiretroviraler Arzneimittel führen [58].

## 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja/ nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Biktarvy <sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).	Nein	21. Juni 2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><i>Klinische Daten</i></p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von BIC/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten, nicht-vorbehandelten Erwachsenen basieren auf zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien, GS-US-380-1489 (n=629) und GS-US-380-1490 (n=645) über einen Zeitraum von 48 Wochen.</p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von BIC/FTC/TAF bei virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen basieren auf einer randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie, GS-US-380-1844 (n=563) und einer randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Studie, GS-US-380-1878 (n=577) über einen Zeitraum von 48 Wochen.</p> <p><u>HIV-1-infizierte, nicht-vorbehandelte Patienten</u></p> <p>In der Studie GS-US-380-1489 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder BIC/FTC/TAF (n=314) oder ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg) (n=315) einmal täglich zu erhalten. In der Studie GS-US-380-1490 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder BIC/FTC/TAF (n=320) oder DTG + FTC/TAF (50 + 200/25 mg) (n=325) einmal täglich zu erhalten.</p> <p>Das mittlere Alter in den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 betrug 35 Jahre (Spanne 18–77), 89% waren männlich, 58% waren weiß, 33% waren farbig und 3% waren asiatischer Abstammung. 24% waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen Subtypen war über alle drei Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 11% waren non-B-Subtypen. Der mittlere HIV-1-RNA-Ausgangswert im Plasma betrug 4,4 log<sub>10</sub> Kopien/mL (Spanne 1,3–6,6). Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 460 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 0–1.636) und 11% hatten eine CD4-Zellzahl von unter 200 Zellen/mm<sup>3</sup>. Achtzehn Prozent der Patienten hatten zu Studienbeginn eine Viruslast von über 100.000 Kopien/mL. In beiden Studien erfolgte die Stratifizierung der Patienten nach HIV-1-RNA zu Studienbeginn (weniger oder gleich 100.000 Kopien/mL, mehr als 100.000 Kopien/mL bis weniger oder gleich 400.000 Kopien/mL oder mehr als 400.000 Kopien/mL), nach CD4-Zahl (weniger als 50 Zellen/μL, 50-199 Zellen/μL oder mehr bzw. gleich 200 Zellen/μL) sowie nach Region (USA oder außerhalb der USA).</p> <p>Die Behandlungsergebnisse der Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 bis Woche 48 sind in Tabelle 3 der Fachinformation dargestellt.</p> <p>BIC/FTC/TAF war hinsichtlich des Erreichens einer HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL in Woche 48 im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse waren über die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-Viruslast, CD4-Zellzahl zu Studienbeginn und Region ähnlich.</p> <p>In den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 lag der mittlere Anstieg der CD4-Zahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei jeweils 207, 229 bzw. 201 Zellen/mm<sup>3</sup> in den gepoolten BIC/FTC/TAF-, den ABC/DTG/3TC- bzw. den DTG + FTC/TAF-Gruppen.</p> <p><u>HIV-1-infizierte, virologisch supprimierte Patienten</u></p> <p>In Studie GS-US-380-1844 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von einem DTG + ABC/3TC- oder einem ABC/DTG/3TC-Regime auf BIC/FTC/TAF in einer randomisierten, doppelblinden Studie an virologisch supprimierten (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL) HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n=563). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens 3 Monate vor Studieneintritt stabil supprimiert sein (HIV-1-RNA &lt;50 Kopien/mL). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um zu Studienbeginn entweder auf BIC/FTC/TAF (n=282) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime (n=281) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 45 Jahre (Spanne 20-71), 89% waren männlich, 73% waren weiß und 22% waren farbig. 17% waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die Prävalenz der verschiedenen HIV-1-Subtypen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 5% waren non-B-Subtypen. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 723 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 124–2.444).</p> <p>In Studie GS-US-380-1878 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Umstellung von entweder ABC/3TC oder FTC/TDF (200/300 mg) plus ATV oder DRV (geboostert mit entweder COBI oder RTV) auf BIC/FTC/TAF in einer randomisierten offenen Studie an virologisch supprimierten HIV-1-infizierten Erwachsenen untersucht (n=577). Die Patienten mussten auf ihrem Ausgangsregime für mindestens 6 Monate stabil supprimiert sein und durften keine vorherige Behandlung mit einem INI erhalten haben. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder auf BIC/FTC/TAF (n=290) umgestellt zu werden oder auf ihrem antiretroviralen Ausgangsregime (n=287) zu verbleiben. Das mittlere Alter der Patienten betrug 46 Jahre (Spanne 20–79), 83% waren männlich, 66%</p>			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/ nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>waren weiß und 26% waren farbig, 19% waren hispanischer/lateinamerikanischer Abstammung. Die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn lag bei 663 Zellen/mm<sup>3</sup> (Spanne 62–2.582). Die Prävalenz der verschiedenen Subtypen war über die Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei Subtyp B in beiden Gruppen vorherrschend war; 11% waren non-B-Subtypen. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach ihrem vorherigen Behandlungsregime. Zum Zeitpunkt des Screenings erhielten 15% der Patienten ABC/3TC plus ATV oder DRV (geboostert mit entweder COBI oder RTV) und 85% erhielten FTC/TDF plus ATV oder DRV (geboostert mit entweder COBI oder RTV).</p> <p>Die Behandlungsergebnisse der Studien GS-US-380-1844 und GS-US-380-1878 bis Woche 48 sind in Tabelle 4 der Fachinformation dargestellt.</p> <p>BIC/FTC/TAF war dem Kontrollregime in beiden Studien nicht unterlegen. Die Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen waren über die Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Region ähnlich.</p> <p>In Studie GS-US-380-1844 lag die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei -31 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf BIC/FTC/TAF umgestellt wurden, und bei 4 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf ABC/DTG/3TC blieben. In Studie GS-US-380-1878 lag die mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl in Woche 48 gegenüber Studienbeginn bei 25 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf BIC/FTC/TAF umgestellt wurden, und bei 0 Zellen/mm<sup>3</sup> bei Patienten, die auf ihrem Ausgangsregime blieben.</p> <p><u>Patienten mit HIV- und HBV-Koinfektion</u></p> <p>Die Anzahl der Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion, die mit BIC/FTC/TAF behandelt wurden, ist begrenzt. In Studie GS-US-380-1490 zeigten 7 von 8 Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion zu Studienbeginn, die auf BIC/FTC/TAF randomisiert wurden, zu Woche 48 eine HBV-Suppression (HBV-DNA &lt;29 I. E./mL) und eine HIV-1-RNA von &lt;50 Kopien/mL. Für einen Patienten lagen zu Woche 48 keine Daten zur HBV-DNA vor.</p> <p>In Studie GS-US-380-1878 konnten 100% (8/8) der Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion zu Studienbeginn im BIC/FTC/TAF-Arm eine HBV-DNA von &lt;29 I. E./mL (fehlend=nicht in die Analyse eingeschlossen) und eine HIV-RNA von &lt;50 Kopien/mL bis Woche 48 aufrechterhalten.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BIC/FTC/TAF eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der HIV-1-Infektion beim Menschen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p> <p>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, BIC=Bictegravir, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, I. E.=Internationale Einheit, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, USA=Vereinigte Staaten von Amerika</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen 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	

*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 Biktarvy<sup>®</sup> und seiner einzelnen Wirkstoffe und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe 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 International Ltd. Fachinformation Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: Juni 2018.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [3] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [5] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: März 2018.
- [6] Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2017.
- [7] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Oktober 2017.
- [8] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: März 2018.
- [9] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: März 2018.
- [10] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: April 2018.
- [11] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Oktober 2017.
- [12] White K, Niedziela-Majka A, Novikov N, Miller M, Jin H, Lazerwith S, et al. Bictegravir Dissociation Half-life from HIV-1 G140S/Q148H Integrase-DNA Complexes. Poster 497. CROI Seattle, Washington. February 13–16. 2017.
- [13] Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Oct;55(10):4552-9.
- [14] White K, Niedziela-Majka A., Novikov N., Miller M., Tsiang M. The Integrase Strand Transfer Inhibitor Bictegravir has a Long Integrase/DNA Dissociation Half-life. Poster P025. HIV Glasgow, UK. 2016.
- [15] Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 May 01;75(1):61-6.
- [16] Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Dec;60(12):7086-97.
- [17] White K, Cihlar T, Miller MD. Potent Activity of Bictegravir (BIC; GS-9883), a Novel Unboosted HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI), Against Patient Isolates with INSTI-Resistance. Abstract O-01. 14<sup>th</sup> European Workshop on HIV & Hepatitis. May 25-27. Rome, Italy. 2016.
- [18] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [19] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [20] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: März 2018.
- [21] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: März 2018.
- [22] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [23] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [24] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [25] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [26] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [27] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [28] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 10 mg/ml i. v. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [29] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [30] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [31] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [32] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Dezember 2017.
- [33] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Dezember 2017.
- [34] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Juli 2017.
- [35] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [36] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [37] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [38] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Ralpivirin). Stand der Information: August 2017.
- [39] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Dezember 2017.
- [40] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [41] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [42] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [43] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [44] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [45] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [46] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: Januar 2018.
- [47] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Januar 2018.
- [48] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [49] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [50] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [51] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [52] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [53] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: März 2018.
- [54] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [55] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: März 2018.
- [56] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: März 2018.
- [57] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [58] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April 2018.
- [59] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.
- [60] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Maraviroc). Stand der Information: März 2018.
- [61] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [62] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Rilpivirin). Stand der Information: Mai 2018.
- [63] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [64] Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res.* 2008 Jun;134(1-2):157-70.