

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Dolutegravir (Tivicay[®])

ViiV Healthcare GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.03.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
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: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Integrase-Inhibitoren.....	7
Tabelle 2-4: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene NRTIs.....	8
Tabelle 2-5: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene NNRTIs.....	8
Tabelle 2-6: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Protease-Inhibitoren.....	9
Tabelle 2-7: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Fusions-Inhibitoren.....	10
Tabelle 2-8: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-9: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom P450
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase
UGT	Glucuronid-konjugierendes Enzym

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:	Dolutegravir
Handelsname:	TIVICAY®
ATC-Code:	J05AX12

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
12451245	EU/1/13/892/003	10 mg	30 Filmtabletten
PZN nicht beantragt. Diese Packung wird nicht in den Handel gebracht.	EU/1/13/892/004	10 mg	90 Filmtabletten
12451251	EU/1/13/892/005	25 mg	30 Filmtabletten
PZN nicht beantragt. Diese Packung wird nicht in den Handel gebracht.	EU/1/13/892/005	25 mg	90 Filmtabletten

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 Tivicay® enthält den Wirkstoff Dolutegravir aus der Klasse der Integrase-Inhibitoren und wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt.

Dolutegravir greift in den Replikationszyklus des HI-Virus ein, indem es die HIV-Integrase hemmt. Die HIV-Integrase ist ein viral codiertes Enzym, das die 3'-Enden der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) prozessiert und die DNA über einen Strangtransfer in die chromosomale Wirts-DNA inseriert (¹Pommier, et al., 2005).

Dolutegravir zählt zu den sogenannten HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen DNA hemmt (²ViiV, 2017). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden.

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.

Das zu bewertende Arzneimittel Tivicay® enthält den Integrase-Inhibitor Dolutegravir und „ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren“ (Auszug aus (²ViiV, 2017).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die durch die Indikationserweiterung neu zugelassene Population der Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren.

Für diese Alterskohorte stehen neben Integrase-Inhibitoren (INIs) auch Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur antiretroviralen Therapie (ART) der HIV-Infektion zur Verfügung, die in Kombinationstherapien eingesetzt werden: nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI) und Fusions-Inhibitoren.

Die Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden, greifen in verschiedene Phasen des Replikationszyklus des HI-Virus ein. Das Ziel der ART ist es „durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren“ (³OARAC, 2016). Der Einsatz einer ART erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u.a. am bisherigen Krankheitsverlauf, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und –morbidityen sowie der Verträglichkeit der Medikamente.

Integrase-Inhibitoren

Neben Dolutegravir (Tivicay[®]) ist auch der Integrase-Inhibitor Raltegravir (Isentress[®]) für Kinder zugelassen (⁴MSD, 2014).

Tabelle 2-3: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Integrase-Inhibitoren

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Altersbeschränkung
Dolutegravir	Tivicay [®]	J05AX12	ab 6 Jahren
Raltegravir	Isentress [®]	J05AX08	ab 4 Wochen

Raltegravir ist, wie Dolutegravir, „ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor mit Wirkung gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV-1). Raltegravir hemmt die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom“ (Auszug aus (⁴MSD, 2014).

Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)

Aus der Klasse der NRTIs sind folgende Arzneimittel für Kinder zugelassen:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene NRTIs

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Altersbeschränkung
Abacavir	Ziagen [®]	J05AF06	ab 3 Monaten
Lamivudin	Epivir [®]	J05AF05	ab 3 Monaten
Tenofoviridisoproxil	Viread [®]	J05AF07	ab 2 Jahren
Emtricitabin	Emtriva [®]	J05AF09	ab 4 Monaten
Didanosin	Videx [®]	J05AF02	ab 3 Monaten
Stavudin	Zerit [®]	J05AF04	ab Geburt
Zidovudin	Retrovir [®]	J05A F01	ab Geburt

NRTIs werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metaboliten überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen und bei der Transkription der viralen RNA in virale DNA - nach ihrem Einbau in die DNA - zum Kettenabbruch führen. Durch diese Hemmung der viralen DNA-Synthese wird keine vollständige virale DNA für die Integration in die Wirts-DNA gebildet und die dauerhafte Infektion der Wirtszelle unterbunden (⁵ViiV, 2016; ⁶ViiV, 2016; ⁷Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ⁸Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ⁹BMS, 2016; ¹⁰BMS, 2016; ¹¹ViiV, 2016).

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)

Tabelle 2-5: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene NNRTIs

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Altersbeschränkung
Efavirenz	Sustiva [®]	J05AG03	ab 3 Monaten
Nevirapin	Viramune [®]	J05AG01	ab Geburt
Etravirin	Intelence [®]	J05AG04	ab 6 Jahren

NNRTIs wie Efavirenz und Nevirapin wirken über die nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase von HIV-1 (¹²BMS, 2016; ¹³Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (¹⁴Ren, et al., 2008).

Auch „Etravirin bindet direkt an die reverse Transkriptase (RT) und blockiert die RNA-abhängigen und DNA-abhängigen DNA-Polymerase-Aktivitäten durch Störung der katalytischen Bindungsstelle des Enzyms.“ Es ist jedoch nur in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor (und anderen antiretroviralen Arzneimitteln) und nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zugelassen (¹⁵Janssen-Cilag International NV, 2016).

Protease-Inhibitoren (PI)

Aus der Klasse der Protease-Inhibitoren sind folgende Arzneimittel in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern zugelassen:

Tabelle 2-6: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Protease-Inhibitoren

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Altersbeschränkung
Atazanavir	Reyataz [®]	J05AE08	ab 3 Monaten
Darunavir	Prezista [®]	J05AE10	ab 3 Jahren
Fosamprenavir	Telzir [®]	J05AE07	ab 6 Jahren
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra [®]	J05AR10	ab \geq 2 Jahren
Tipranavir	Aptivus [®]	J05AE09	ab 2 Jahren

Sie werden zusammen mit dem Booster Ritonavir (Norvir[®], ATC-Code J05AE03) angewendet. Ritonavir ist selbst ein Protease-Inhibitor, seine Anwendung in therapeutischer Dosierung wird jedoch nicht empfohlen (¹⁶DAIG, et al., 2015). Es wird bevorzugt zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer Protease-Inhibitoren eingesetzt. Die Verbesserung der Pharmakokinetik durch Ritonavir basiert auf der Aktivität dieses Wirkstoffs als Inhibitor des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels der Protease-Inhibitoren. „Das Ausmaß der Verbesserung wird durch den Stoffwechsel der gleichzeitig verabreichten Protease-Inhibitoren sowie den Einfluss der gleichzeitig verabreichten Protease-Inhibitoren auf den Ritonavir-Stoffwechsel bedingt“ (¹⁷Abbvie Ltd., 2016).

Protease-Inhibitoren wie Atazanavir, Darunavir, Lopinavir und Tipranavir hemmen die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease. Dadurch wird in virusinfizierten Zellen selektiv die Spaltung HIV-kodierter gag-pol-Polypeptide und somit die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel verhindert (¹⁸BMS, 2016; ¹⁹Janssen-Cilag International NV, 2016; ²⁰Abbvie Ltd., 2016; ²¹Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016). Fosamprenavir ist eine Prodrug von Amprenavir, das ebenfalls ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease ist (²²ViiV, 2016).

Fusions-Inhibitoren

Aus der Klasse der Fusions-Inhibitoren ist Enfuvirtid für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen, jedoch nur „bei HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben“ (Auszug aus (²³Roche Registration Limited, 2015).

Tabelle 2-7: Für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren zugelassene Fusions-Inhibitoren

Substanz	Handelsname	ATC-Code	Altersbeschränkung
Enfuvirtid	Fuzeon [®]	J05AX07	ab 6 Jahren

Enfuvirtid „ist ein Inhibitor der räumlichen Umstrukturierung von HIV-1-gp41 und agiert durch spezifische extrazelluläre Bindung an das Virusprotein, wodurch die Fusion zwischen der viralen Zellmembran und der Zellmembran der Zielzelle blockiert und dadurch das Eindringen der viralen RNA in die Zielzelle verhindert wird“ (Auszug aus (²³Roche Registration Limited, 2015).

Pharmakokinetische und Pharmakologische Eigenschaften

Dolutegravir unterscheidet sich auch in seinen pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften von den anderen Wirkstoffen, die für Kinder ab 6 Jahren zugelassen sind.

Im Gegensatz zu den relevanten PIs kann es ohne pharmakologischen Verstärker („Booster“) eingesetzt werden, und im Gegensatz zu den NNRTIs Efavirenz und Etravirin kann es unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Im Vergleich zu den Substanzen, die nur zusammen mit potenten CYP- und/oder UGT1A1-Inhibitoren zugelassen sind (alle relevanten Protease-Inhibitoren und der NNRTI Etravirin), und im Vergleich zu den Substanzen, die relevante CYP- oder UGT1A1-Induktoren sind (z. B. die NNRTIs Efavirenz, Nevirapin und Etravirin und den PIs Darunavir, Fosamprenavir und Tipranavir), hat Dolutegravir ein niedriges pharmakologisches Interaktionspotential (²ViiV, 2017;²⁴Reese, et al., 2012).

Resistenzen

Dolutegravir weist eine hohe Resistenzbarriere auf. In den fünf durchgeführten Phase-II/III-Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten wurden unter Dolutegravir in Kombination mit 2 NRTI über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine neuen INI- oder NRTI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert (²⁵Stellbrink, et al., 2013;²⁶Raffi, et al., 2013;²⁷Walmsley, et al., 2013;²⁸Clotet, et al., 2014;²⁹Orrell, et al., 2016). Bei vorbehandelten erwachsenen Patienten, die zuvor noch nicht mit einem Integrase-Inhibitor behandelt worden waren, wurden signifikant weniger INI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert als im Vergleichsarm mit dem Integrase-Inhibitor Raltegravir (³⁰Cahn, et al., 2013).

Die Ursache für die beobachtete hohe Resistenzbarriere ist vermutlich multifaktoriell und wird ggf. unterstützt durch distinkte Komponenten des virologischen und pharmakologischen Profils von Dolutegravir wie der Induktion eines schnellen Viruslastabfalls (³¹van Lunzen, et al., 2012), einer langen Halbwertszeit (³²Min, et al., 2011) und einer langen Bindungsdauer an den Integrase-DNA-Komplex (³³Hightower, et al., 2011).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-8 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-8: 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
Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV*) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren**	nein	20. Januar 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: Februar 2017	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Im Anwendungsgebiet wird allgemein die Begrifflichkeit HIV verwendet, wohingegen sich die Fachinformation im weiteren Text auf HIV-1 bezieht.</p> <p>**Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation von ≥ 12 Jahren auf ≥ 6 Jahren. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren) und dem zusätzlichen Anwendungsgebiet (Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-8 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in obiger Tabelle wurden der Fachinformation von Tivicay[®] entnommen (²ViiV, 2017).

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 2-9 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-9: 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 2-9 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.

Die Informationen zum Wirkmechanismus und dem ATC-Code von Tivicay® und den anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln wurden der jeweiligen Fachinformation dieser Arzneimittel sowie der in der Referenzliste angegebenen Sekundärliteratur zusammengestellt.

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.

Referenzliste

1. Pommier Y; Johnson AA; Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. Nature Reviews Drug Discovery. 2005; 4(3): 236-48.
2. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg Filmtabletten, Tivicay 25 mg Filmtabletten, Tivicay 50 mg Filmtabletten 2017 Feb. 2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
3. OARAC, Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 2016 07.02.2017. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
4. MSD, Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation ISENTRESS® 400 mg Filmtabletten 2014 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/010718>.
5. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen® 300 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006283>.
6. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Epivir ® 150 mg Filmtabletten; Epivir ® 300 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/007834>.
7. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Viread® 123 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/014376>.
8. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Emtriva® 200 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008147>.
9. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation VIDEX ® Pulver-2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/005180>.
10. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit® Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/007729>.
11. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Retrovir® 100 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/003439>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation SUSTIVA® 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006149>.

13. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune ® 100 mg Retardtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/013366>.

14. Ren J; Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. Virus research. 2008; 134(1): 157-70.

15. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation INTELENCE® 200 mg Tabletten 2016 18.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/013467>.

16. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft ; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin ; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2015 11.01.2017. Available from: [www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1... .](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1...)

17. Abbvie Ltd. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten 2016 30.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/012355>.

18. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation REYATAZ® 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008315>.

19. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation PREZISTA® 600 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/011601>.

20. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® 100 mg/25 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/010883>.

21. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen 2016 18.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/011968>.

22. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Telzir® 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008632>.

23. Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2015 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/003617>.

24. Reese MJ; Savina PM; Generaux GT; Tracey H; Humphreys JE; Kanaoka E, et al. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug Metabolism and Disposition*. 2012; dmd. 112.048918.

25. Stellbrink H-J; Reynes J; Lazzarin A; Voronin E; Pulido F; Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *Aids*. 2013; 27(11): 1771-8.

26. Raffi F; Jaeger H; Quiros-Roldan E; Albrecht H; Belonosova E; Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet infectious diseases*. 2013; 13(11): 927-35.

27. Walmsley SL; Antela A; Clumeck N; Duiculescu D; Eberhard A; Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(19): 1807-18.

28. Clotet B; Feinberg J; Van Lunzen J; Khuong-Josses M-A; Antinori A; Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet*. 2014; 383(9936): 2222-31.

29. Orrell C; Hagins D; Belonosova E, editors. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naive women with HIV-1 infection (ARIA Study). Program and abstracts of the 21st International AIDS Conference; 2016.

30. Cahn P; Pozniak AL; Mingrone H; Shuldyakov A; Brites C; Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*. 2013; 382(9893): 700-8.

31. van Lunzen J; Maggiolo F; Arribas JR; Rakhmanova A; Yeni P; Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with

HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet infectious diseases*. 2012; 12(2): 111-8.

32. Min S; Sloan L; DeJesus E; Hawkins T; McCurdy L; Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *Aids*. 2011; 25(14): 1737-45.

33. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55(10): 4552-9.