

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/
Tenofoviridisoproxil (Stribild[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.06.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CYP	Cytochrom P450 (Unterfamilie CYP3A)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
HIV-1	Humaner Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor (alternative Abkürzungen, z. B. in Leitlinien: InSTI, INSTI, ITI)
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
STR	Single-Tablet-Regimen
TAMs	Thymidin-Analoga-assoziierte-Mutationen

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil
Markenname:	Stribild®
ATC-Code:	JA05AR09

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
04704011	EU/1/13/830/001	Elvitegravir: 150 mg Cobicistat: 150 mg Emtricitabin: 200 mg Tenofoviridisoproxil: 245 mg	30 Filmtabletten
04704028	EU/1/13/830/002	Elvitegravir: 150 mg Cobicistat: 150 mg Emtricitabin: 200 mg Tenofoviridisoproxil: 245 mg	3x30 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.

Stribild[®] ist eine Fixkombination aus dem neuen Wirkstoff Elvitegravir, einem Integrase-Inhibitor (INI), dem neuen pharmakokinetischen Booster Cobicistat und den etablierten Wirkstoffen Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil aus der Klasse der nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

- Elvitegravir ist ein HIV-1-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI). Die Integrase ist ein vom Humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieser Integrase verhindert den Einbau der HIV-1-DNA in die genomische Wirts-DNA und blockiert so die Bildung des HIV-1-Provirus und die Ausbreitung der Virusinfektion [1].
- Cobicistat ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der Cytochrom (CYP) 3A-Unterfamilie der Cytochrome P450. Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie Elvitegravir, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird. Cobicistat selbst hat keine antiretrovirale Aktivität gegen HIV [1].
- Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die Reverse Transkriptase von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch. Sie sind sowohl als Einzelsubstanzen (Emtricitabin: Emtriva[®], ATC-Code J05AF09; Tenofoviridisoproxil: Viread[®], ATC-Code J05AF07) oder als Fixkombination (Truvada[®], ATC-Code J05AR03) zugelassen und stellen den so genannten NRTI-Backbone (Sockeltherapie) einer antiretroviralen Therapie dar [2-4].

Resistenz/Kreuzresistenz [1]

Berücksichtigt man alle verfügbaren *in vitro*- und *in vivo*-Daten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, die Wirksamkeit von Stribild® beeinflussen:

- *In vitro* und bei HIV-1-Isolaten einiger Patienten wurden Resistenzen gegen Emtricitabin oder Tenofovir beschrieben, wobei die Emtricitabin-Resistenz auf der Entwicklung einer M184V- oder M184I-Substitution in der Reversen Transkriptase und die Tenofovir-Resistenz auf der Entwicklung einer K65R-Substitution in der Reversen Transkriptase beruht. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir, Stavudin oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, zu vermeiden.
- In Patienten zeigte HIV-1, das drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte-Mutationen (TAMs) exprimierte, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation in der Reversen Transkriptase, eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat.
- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Elvitegravir war am häufigsten mit den Integrase-Mutationen T66I, E92Q und Q148R assoziiert. Weitere Integrase-Mutationen, die in der Zellkulturselektion identifiziert wurden, waren H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q und R263K. HIV-1 mit den durch Raltegravir selektierten Mutationen T66A/K, Q148H/K und N155H zeigte eine Kreuzresistenz gegenüber Elvitegravir.
- Für Cobicistat ist bei HIV-1 *in vitro* keine Resistenzentwicklung nachweisbar, da die Substanz keine antivirale Wirkung aufweist.
- Erhebliche Kreuzresistenz wurde für die meisten Elvitegravir-resistenten HIV-1-Isolate und Raltegravir sowie für Emtricitabin-resistente Isolate und Lamivudin festgestellt. Patienten, bei denen die Stribild-Therapie versagt hatte und bei denen sich HIV-1-Resistenz-Mutationen gegen Stribild entwickelt hatten, wiesen Viren auf, die empfindlich gegenüber sämtlichen Protease-Inhibitoren (PI), nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und den meisten anderen NRTI blieben.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Anwendungsgebiet, d. h. zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind, stehen prinzipiell Wirkstoffe aus fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Im Gegensatz zum bereits etablierten INSTI-Wirkstoff Raltegravir kann Elvitegravir auf eine einmalige Einnahme am Tag reduziert werden und ermöglicht so die Kombination dieses INI in dem Single-Tablet-Regimen (STR) Stribild[®]. Diese neue, vereinfachte Einnahmeform, als Kombination von vier Wirkstoffen in einer Tablette zur täglichen Einmalgabe trägt zu einer verbesserten Adhärenz [5], einem geringeren Risiko für selektive Nicht-Adhärenz [6] und somit einer anhaltenden Wirksamkeit der Primärtherapie bei [7] (Modul 3A, Abschnitt 3.2). Damit steht erstmals ein komplettes antiretrovirales INI-basiertes Regime zur Behandlung der HIV-1-Infektion mit einer Tablette täglich zur Verfügung.

Im Folgenden werden nur die Wirkstoffe genannt, die in den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien in der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion empfohlen werden [8]:

- NRTI (Backbone, Sockeltherapie):
 - Abacavir (Ziagen[®], ATC-Code: J05AF06)
 - Lamivudin (Epivir[®], ATC-Code: J05AF05)
 - Fixkombination: Abacavir/Lamivudin (Kivexa[®], ATC-Code: J05AR02)
- NNRTI:
 - Efavirenz (Sustiva[®], ATC-Code: J05AG03)
 - Nevirapin (Viramune[®], ATC-Code: J05AG01)
 - Rilpivirin (Edurant[®], ATC-Code: J05AG05)
 - Fixkombination: Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera[®], ATC-Code: J05AR08)
- PI:
 - Atazanavir (Reyataz[®], ATC-Code: J05AE08)
 - Darunavir (Prezista[®], ATC-Code: J05AE10)
 - Fosamprenavir (Telzir[®], ATC-Code: J05AE07)
 - Lopinavir (Kaletra[®], ATC-Code: J05AE06)
 - Ritonavir (Norvir[®], ATC-Code: J05AE03) (als Booster)
- INSTI:
 - Raltegravir (Isentress[®], ATC-Code: J05AX08)

- Entry-Inhibitoren:
 - Maraviroc (Celsentri[®], ATC-Code: J05AX09)

Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Abacavir und Lamivudin stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV-1 dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA bedingt [9-11].

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

NNRTI binden in einer den NNRTI gemeinsamen Bindetasche der Reversen Transkriptase von HIV-1 und inhibieren ihre Funktion durch allosterische Hemmung [12]. Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt [13-17].

Protease-Inhibitoren (PI)

PI blockieren selektiv das virusspezifische Processing der viralen gag-pol Proteine in HIV-1-infizierten Zellen und verhindern auf diese Weise die Bildung reifer Virionen sowie die Infektion weiterer Zellen [9, 18-21]. Der PI Ritonavir wird vorzugsweise zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer PI eingesetzt. Diese Verbesserung basiert auf der Aktivität dieses Wirkstoffs als Inhibitor des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels [22].

Der neue Wirkstoff Cobicistat aus der Gruppe der CYP-Inhibitoren weist im Gegensatz zu Ritonavir keine eigene antivirale Aktivität auf und dient in Stribild[®] als selektiver Inhibitor des CYP3A-vermittelten Stoffwechsels. Dadurch wirkt Cobicistat als Arzneimittelverstärker („Booster“) für die Aktivität von Elvitegravir und ermöglicht eine einmalige Tagesdosis von Elvitegravir. Des Weiteren kann Cobicistat aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften im Gegensatz zu Ritonavir sehr gut zu Koformulierungen mit anderen Medikamenten genutzt werden [23].

Integrase-Inhibitoren (INSTI)

Integrase-Inhibitoren unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus und auch des Resistenz- und Nebenwirkungsprofils deutlich von den anderen Behandlungsoptionen und stellen somit sicher, dass noch mehr Patienten optimal behandelt werden können [24, 25]. Elvitegravir hemmt wie Raltegravir, der andere Vertreter der Wirkstoffklasse der INI, die katalytische Aktivität der Integrase und verhindert dadurch das Ausbreiten der Virusinfektion [26].

Entry-Inhibitoren

Maraviroc ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten. Maraviroc bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird. Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 150, 300 oder 600 mg in Abhängigkeit von der übrigen antiretroviralen Therapie, die durch Interaktion das Verhalten von Maraviroc mehr oder weniger beeinflusst [27].

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].

Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.

Die Zulassung deckt somit zwei Patientenpopulationen ab, siehe Tabelle 2-3.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind [...].	24.05.2013	A
Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, [...] bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.	24.05.2013	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
U.S.A.	inoffizielle deutsche Übersetzung: STRIBILD™ wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-1-Infektion von antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen angewendet.	27.08.2012	A
Kanada	inoffizielle deutsche Übersetzung: STRIBILD (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat) wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-1-Infektion von antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet.	26.11.2012	A
Australien	inoffizielle deutsche Übersetzung: STRIBILD wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-1-Infektion von antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen angewendet.	07.02.2013	A
Süd-Korea	inoffizielle deutsche Übersetzung: Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen die nicht antiretroviral vorbehandelt sind.	15.02.2013	A
Türkei	inoffizielle deutsche Übersetzung: STRIBILD wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder die keine bekannten Mutationen aufweisen, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.	03.04.2013	A, B
Japan	inoffizielle deutsche Übersetzung: HIV-1 Infektion Vorsichtsmaßnahmen zur Indikation: STRIBILD wird zur Behandlung von nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten angewendet. Die Wirksamkeit und Sicherheit von STRIBILD bei HIV-1-infizierten Patienten, die antiretroviral vorbehandelt sind, ist nicht erwiesen. Die Wirksamkeit und Sicherheit von STRIBILD bei HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten ist nicht erwiesen.	25.03.2013	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Länder der Europäischen Union und Island, Liechtenstein und Norwegen (zentrale Zulassung)	Stribild [®] wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind [...].	24.05.2013	A
Länder der Europäischen Union und Island, Liechtenstein und Norwegen (zentrale Zulassung)	Stribild [®] wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, [...] bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.	24.05.2013	B
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Stand vom 08.05.2013.

Angaben zur europäischen Zulassung stehen auf der Internetseite der European Medicines Agency zur Verfügung (www.ema.europa.eu).

Die US-amerikanische Indikation wurde der Full Prescribing Information STRIBILD™ [28] entnommen und übersetzt.

Die kanadische Indikation wurde der kanadischen Arzneimittel Monographie STRIBILD entnommen und übersetzt [29].

Die australische Indikation wurde der STRIBILD Product Information v1.0 entnommen und übersetzt [30].

Die süd-koreanische Indikation wurde der INDICATION AND USAGE für STRIBILD entnommen und übersetzt [31].

Die türkische Indikation wurde der STRIBILD SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS entnommen und übersetzt [32].

Die japanische Indikation wurde der STRIBILD® Combination Tablet Standard Commodity Classification No. of Japan 87625 entnommen und übersetzt [33].

Die Indikation für die Länder der Europäischen Union und Island, Liechtenstein und Norwegen (zentrale Zulassung) wurde der STRIBILD® Produktinformation entnommen und übersetzt [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.

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

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von Stribild® 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

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [2] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [5] Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *Aids*. 2011 Sep 10;25(14):1683-90.
- [6] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDS*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [7] Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Aids*. 2008 Oct 1;22(15):1951-60.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [8] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22.2. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [9] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [10] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [11] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [12] 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.
- [13] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2011. 2011.
- [14] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Raltegravir/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [15] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [16] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [17] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [18] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [19] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [20] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [21] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: August 2012. 2012.
- [22] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [23] Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Hon A, Vivian R, et al. Discovery of GS-9350: A Novel Pharmacoenhancer without Anti-HIV Activity. Poster Number H-934. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2009.
- [24] Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC Med.* 2012;10:34.
- [25] Stock I. Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion. *Arzneimitteltherapie.* 2012;30:187-96.
- [26] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [27] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [28] Gilead Sciences Inc. Full prescribing information StribildTM. 2012.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [29] Gilead Sciences Inc. Prescribing Information Stribild™ (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate) Tablets, for oral use (Reference ID: 3179895). 2012.
- [30] Gilead Sciences Pty Ltd. Stribild Product Information v1.0 – (5 February 2013). 2013.
- [31] Gilead Sciences Inc. Indication and Usage. 2013.
- [32] Gilead Sciences İlaç Tic Ltd Sti. Summary of Product Characteristics Stribild. 2013.
- [33] Japan Tobacco Inc. Stribild Combination Tablet Standard Commodity Classification No. of Japan 87625. 2013.