

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil
(Eviplera[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.01.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	15
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	20
2.4 Referenzliste für Modul 2	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	17

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirin
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PI	Proteaseinhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RAM	NNRTI-Resistenz-assoziierte Mutationen
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
SQV	Saquinavir
STR	Single-Tablet-Regimen
T-20	Enfuvirtid
TAM	Thymidin-Analoga-assoziierte Mutationen
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TPV	Tipranavir

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:	Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil
Markenname:	Eviplera [®]
ATC-Code:	J05AR08

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
9321800	EU/1/11/737/001	25 mg Rilpivirin, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil	30 St.
9321817	EU/1/11/737/002	25 mg Rilpivirin, 200 mg Emtricitabin, 245 mg Tenofoviridisoproxil	3 x 30 St.

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.

Eviplera[®] ist eine Fixkombination (Single-Tablet-Regimen, STR) aus dem Wirkstoff Rilpivirin (RPV), einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), und den zwei etablierten Wirkstoffen Emtricitabin (FTC) und Tenofoviridisoproxil (TDF) aus der Klasse der nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI).

Jeder dieser drei Wirkstoffe bewirkt eine Störung der für die Vermehrung des Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) erforderlichen Umschreibung der viralen Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) in Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) durch das Enzym Reverse Transkriptase (RT).

- RPV ist ein Diarylpyrimidin-Analogon. Es bindet an die RT nahe der Substratbindungsstelle für Nukleoside. Die katalytisch aktive Bindungsstelle des Enzyms wird durch eine nicht-kompetitive, allosterische Hemmung blockiert und die Replikation der viralen DNA entsprechend verhindert [1, 2].
- FTC/TDF: FTC und TDF werden durch zelluläre Enzyme zu FTC-Triphosphat bzw. TDF-Diphosphat phosphoryliert. FTC-Triphosphat und TDF-Diphosphat hemmen die RT von HIV-1 kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch. Sie sind als Einzelsubstanzen (FTC: Emtriva[®], ATC-Code J05AF09; TDF: Viread[®], ATC-Code J05AF07), als Fixkombination (Truvada[®], ATC-Code J05AR03) oder innerhalb der STR Stribild[®] (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, ATC-Code JA05AR09) und Atripla[®] (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz, ATC-Code J05AR06) zugelassen und stellen den so genannten NRTI-Backbone (Sockeltherapie) einer antiretroviralen Therapie dar [3-5].

Resistenz/Kreuzresistenz [1]

Berücksichtigt man alle verfügbaren in-vitro- und in-vivo-Daten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen die Wirksamkeit von Eviplera[®] beeinflussen:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- In vitro und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten wurden Resistenzen gegen FTC oder TDF beschrieben – bei FTC aufgrund der Entwicklung der M184V- oder M184I-Substitution in der RT oder bei TDF aufgrund der Entwicklung der K65R-Substitution in der RT. Es wurden keine weiteren Wege der Resistenzbildung gegenüber FTC oder TDF nachgewiesen. FTC-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin (3TC), blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin (ddI), Stavudin (d4T), TDF, Zalcitabin und Zidovudin (AZT). Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir (ABC) oder ddI selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber 3TC, FTC und TDF. Die Anwendung von TDF ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, zu vermeiden. Die K65R-, M184V- und K65R+M184V-Mutationsvarianten von HIV-1 bleiben vollständig empfindlich gegenüber RPV.
- RPV-resistente Stämme wurden in Zellkulturen aus HIV-1-Wildtypen unterschiedlichen Ursprungs und unterschiedlicher Subtypen sowie NNRTI-resistenten HIV-1-Viren selektiert. Die am häufigsten beobachteten Resistenz-assoziierten Mutationen, die sich entwickelten, waren L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C und M230I.
- Basierend auf allen verfügbaren in-vitro- und in-vivo-Daten von nicht-vorbehandelten Personen kann das Vorhandensein folgender Resistenz-assoziiierter Mutationen die Wirkung von Eviplera[®] beeinträchtigen: K65R, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I und M230L. Diese Resistenz-assoziierten Mutationen sollen nur eine Anleitung für die Anwendung von Eviplera[®] sein.
- Kreuzresistenz: Zwischen RPV-resistenten HIV-1-Varianten und FTC oder TDF bzw. zwischen FTC- oder TDF-resistenten Varianten und RPV wurde keine signifikante Kreuzresistenz nachgewiesen.

Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera[®] von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden [1].

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 (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), TDF oder FTC assoziiert sind, stehen prinzipiell Wirkstoffe aus fünf Wirkstoffklassen zur Verfügung.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- NRTI (Backbone, Sockeltherapie):
 - Abacavir (ABC, Ziagen[®], ATC-Code: J05AF06) [6]
 - Didanosin (ddI, Videx[®], ATC-Code: J05AF02) [7]
 - Emtricitabin (FTC, Emtriva[®], ATC-Code: J05AF09) [4]
 - Lamivudin (3TC, Epivir[®], ATC-Code: J05AF05) [8]
 - Stavudin (d4T, Zerit[®], ATC-Code: J05AF04) [9]
 - Tenofoviridisoproxil (TDF, Viread[®], ATC-Code: J05AF07) [5]
 - Zidovudin (AZT, Retrovir[®], ATC-Code: J05AF01) [10]
 - Fixkombination: Abacavir/ Lamivudin (Kivexa[®], ATC-Code: J05AR02) [11]
 - Fixkombination: Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin (Trizivir[®], ATC-Code J05AR04) [12]
 - Fixkombination: Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada[®], ATC-Code: J05AR03) [3]
 - Fixkombination: Zidovudin/ Lamivudin (Combivir[®], ATC-Code: J05AR01) [13]
- NNRTI:
 - Efavirenz (EFV, Sustiva[®], ATC-Code: J05AG03) [14]
 - Etravirin (ETV, Intelence[®], ATC-Code: J05AG04) [15]
 - Nevirapin (NVP, Viramune[®] und Viramune Retard[®], ATC-Code: J05AG01) [16, 17]
 - Rilpivirin (RPV, Edurant[®], ATC-Code: J05AG05) [2]
- Proteaseinhibitoren (PI):
 - Atazanavir (ATV, Reyataz[®], ATC-Code: J05AE08) [18]
 - Darunavir (DRV, Prezista[®], ATC-Code: J05AE10) [19-21]
 - Fosamprenavir (FPV, Telzir[®], ATC-Code: J05AE07) [22]
 - Lopinavir/Ritonavir (LPV/r, Kaletra[®], ATC-Code: J05AE06) [23]
 - Ritonavir (RTV, Norvir[®], ATC-Code: J05AE03) (als Booster) [24]
 - Saquinavir (SQV, Invirase[®], ATC-Code: J05AE01) [25]
 - Tipranavir (TPV, Aptivus[®], ATC-Code: J05AE09) [26]
- Integrase-Inhibitor (INI):
 - Raltegravir (RAL, Isentress[®], ATC-Code: J05AX08) [27]
- Entry-Inhibitoren:
 - Enfuvirtid (T-20, Fuzeon[®], ATC-Code: J05AX07) [28]
 - Maraviroc (MVC, Celsentri[®], ATC-Code: J05AX09) [29]

- STR: NRTI (Backbone, Sockeltherapie)/ NNRTI:
 - Efavirenz/ Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla[®], ATC-Code: J05AR06) [30]
 - Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (Eviplera[®], ATC-Code: J05AR08) [1]
- STR: NRTI (Backbone, Sockeltherapie)/ INI:
 - Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (Stribild[®], ATC-Code JA05AR09) [31]

Nukleosidische / nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)

Alle NRTI stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der RT von HIV-1 dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA bedingt. Die Resistenzmutationen unter NRTI sind teilweise deutlich unterschiedlich: FTC und 3TC sind Cytidin-Analoga, während d4T und AZT zur Klasse der Thymidin-Analoga gehören (Pyrimidin-Basen). ABC und ddI hingegen sind Guanosin-Analoga, TDF als Prodrug wird im Körper zu dem Nukleotid-Analogon TDF, das dem Adenosinmonophosphat strukturell verwandt ist (Purin-Basen).

Die Resistenzentwicklung von HIV gegen Cytidin-Analoga wie z. B. 3TC beinhaltet eine Mutation der Aminosäuresequenz (M184V) nahe am aktiven Zentrum der viralen RT. Eine über die M184V-RT-Mutation vermittelte Kreuzresistenz bleibt auf die Klasse der nukleosidanalogen Hemmstoffe innerhalb der antiretroviralen Substanzen beschränkt. AZT und d4T behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen 3TC-resistente HIV-1-Viren, bei ddI bewirkt die M184V-RT-Mutante eine mehr als 4-fache Abnahme in der Empfindlichkeit [8]. FTC-resistente Viren waren kreuzresistent gegenüber 3TC, blieben jedoch weiterhin empfindlich gegenüber anderen NRTI (AZT, d4T, TDF, ABC, ddI), allen NNRTI und allen PI. Viren mit einer Resistenz gegen AZT, ddI und NNRTI blieben empfindlich gegenüber FTC [4].

Thymidin-Analoga selektieren die so genannten Thymidin-Analoga-assoziierten Mutationen (TAM), dazu gehören insbesondere M41L und T215Y. Diese TAM treten mit ähnlicher Häufigkeit bei virologischer Therapie mit d4T und AZT auf [9]. Die Resistenz gegenüber Thymidinanaloga ist gut charakterisiert und wird durch die schrittweise Akkumulation von bis zu sechs spezifischen Mutationen der RT des HIV an den Codons 41, 67, 70, 210, 215 und 219 verursacht [10]. Diese Thymidinanaloga-Mutationen allein führen nicht zu einer starken Kreuzresistenz gegenüber den anderen Nukleosidanaloga, was die nachfolgende Anwendung der anderen zugelassenen RT-Hemmer ermöglicht. Zwei Wege führen zur Entstehung einer Multi-Drug-Resistenz und damit zu einer phänotypischen Resistenz gegenüber AZT und allen anderen zugelassenen NRTI. Der erste Fall ist durch Mutationen an den Codons 62, 75, 77, 116 und 151 der RT des HIV charakterisiert, der zweite Fall beinhaltet eine T69S-Mutation sowie eine Insertion von sechs zusätzlichen Basenpaaren an derselben Position. Liegt eines von beiden Mutationsmustern, die zur Multi-Drug-Resistenz führen, vor, sind zukünftige therapeutische Optionen stark eingeschränkt [10].

ABC-resistente HIV-1-Isolate wurden *in vitro* identifiziert und sind mit spezifischen genotypischen Veränderungen in der die RT codierenden Region (Codons M184V, K65R, L74V und Y115F) assoziiert [6]. In den Zulassungsstudien zeigten Isolate von nicht-vorbehandelten Patienten mit virologischem Versagen auf ein ABC-haltiges Schema meist entweder keine NRTI-bedingten Veränderungen im Vergleich zur Ausgangssituation oder lediglich eine Selektion von M184V- oder M184I-Mutationen. Die Selektion von L74V-, K65R- und Y115F-Mutationen war weniger häufig. Eine phänotypische Resistenz gegen ABC erfordert neben einer M184V noch mindestens eine weitere ABC-bedingte Mutation, oder M184V mit mehreren TAM. Eine phänotypische Kreuzresistenz mit anderen NRTI allein mit einer M184V oder M184I-Mutation tritt nur begrenzt auf. AZT, ddI, d4T und TDF behalten ihre antiretrovirale Aktivität gegen derartige HIV-1-Varianten. Die Anwesenheit von M184V mit K65R führt zur Kreuzresistenz zwischen ABC, TDF, ddI und 3TC; auch führen M184V mit L74V zu einer Kreuzresistenz zwischen ABC, ddI und 3TC. Die Anwesenheit von M184V mit Y115F führt zu einer Kreuzresistenz zwischen ABC und 3TC. Eine Kreuzresistenz zwischen ABC und antiretroviralen Arzneimitteln anderer Klassen (z. B. PI oder NNRTI) ist unwahrscheinlich [6].

Gegenwärtige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die Inzidenz einer ddI-Resistenz gering ist und dass eine auftretende Resistenz mäßiggradig ausfällt. ddI-Isolate wurden *in vivo* isoliert; sie sind mit spezifischen Veränderungen des Genotyps in der Codon-Region der RT assoziiert (Codons L74V (am häufigsten), K65R, M184V und T69S/G/D/N). Klinische Isolate mit einer verminderten ddI-Empfindlichkeit wiesen eine oder mehrere ddI-assoziierte Mutationen auf. Virusmutanten mit einer L74V-Substitution sind weniger überlebensfähig und entwickeln sich in Abwesenheit von ddI rasch zum Wildtyp zurück. Eine Kreuzresistenz zwischen ddI und PI oder NNRTI ist unwahrscheinlich. Eine Kreuzresistenz zwischen ddI und NRTI wurde bei Isolaten beobachtet, die multiresistente Mutationen wie Q151M und T69S-XX (eine Aminosäure-Substitution mit Insertion von zwei Aminosäuren) oder die multiple, mit Nukleosidanaloga assoziierte Mutationen enthalten [7].

In klinischen Studien an vorbehandelten Patienten wurde die Aktivität von TDF 245 mg (als Fumarat) gegen HIV-1-Stämme, die resistent gegenüber NRTI waren, untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten, deren HIV drei oder mehr TAM) der RT aufwies, darunter entweder die M41L- oder die L210W-Mutation umfassten, weniger stark auf die Behandlung mit TDF 245 mg (als Fumarat) ansprachen [5].

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Die neben RPV zugelassenen NNRTI haben einen analogen Wirkmechanismus: Sie binden in einer den NNRTI gemeinsamen Bindetasche der RT von HIV-1 und inhibieren ihre Funktion durch allosterische Hemmung [32]. Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt [1, 2, 14-17] und es werden zum Teil andere Resistenzen beobachtet:

Während klinischer Studien mit EFV erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Wiederauftreten der Viruslast. Diese Mutation wurde in 90% der mit EFV behandelten Patienten mit

virologischem Versagen beobachtet. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Das mit Resistenz gegen EFV in Zusammenhang stehende Aminosäuresubstitutionsmuster der RT trat unabhängig von den anderen in Kombination mit EFV angewendeten antiviralen Arzneimitteln auf. Kreuzresistenzprofile für EFV und NVP in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTI zu einem Empfindlichkeitsverlust führt [14].

Mit NVP beobachtete RT-Mutationen waren A98G, K101E, K103N, V106A/M, V108I, Y181C, Y188C/L, F227L, G190A/S und M230L. Bei einem virologischen Therapieversagen mit NVP ist eine Kreuzresistenz gegen EFV zu erwarten. Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die eingenommene Formulierung (Tabletten mit unverzögerter Freisetzung 2×täglich oder Retardtabletten 1×täglich) [16, 17].

ETV hat ein distinktes Resistenzprofil. In klinischen Studien mit ETV in Kombination mit DRV/r waren V108I, V179F, V179I, Y181C und Y181I die Mutationen, die sich am häufigsten bei Patienten mit virologischem Versagen gegen das ETV enthaltende Therapieschema entwickelten und die im Allgemeinen vor einem Hintergrund multipler anderer NNRTI-Resistenz-assoziiierter Mutationen (RAM) auftraten. In allen anderen mit ETV an HIV-1-infizierten Patienten durchgeführten Studien traten die folgenden Mutationen am häufigsten auf: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C und H221Y. Es wird nicht empfohlen, Patienten nach einem virologischen Versagen auf ein ETV-enthaltendes Therapieschema mit EFV und/oder NVP zu behandeln [15].

Proteaseinhibitoren (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 [18-23, 25, 26]. Der PI RTV wird vorzugsweise zur Verbesserung der Pharmakokinetik anderer PI eingesetzt. Diese Verbesserung basiert auf der Aktivität dieses Wirkstoffs als Inhibitor des Cytochrom (CYP) 3A-vermittelten Stoffwechsels [24].

In klinischen Studien mit nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die ungeboostertes ATV erhielten, ist die I50L-Substitution, manchmal in Verbindung mit einer A71V-Mutation, die zu Resistenz führende Schlüsselsubstitution von ATV. Die Resistenzwerte für ATV rangieren vom 3,5- bis 29-fachen ohne Hinweis auf eine phänotypische Kreuzresistenz gegenüber anderen PI. Antiretroviral vorbehandelten Patienten, die als virologische Versager bezeichnet wurden unter einer Therapie, die entweder mit ATV oder ATV+RTV beinhaltete, wiesen ebenfalls häufig den zuvor beschriebenen I50L-Phänotyp auf [18].

Die Daten aus klinischen Studien bei antiretroviral-vorbehandelten Patienten zeigten, dass das virologische Ansprechen auf DRV zusammen mit niedrig dosiertem RTV vermindert war, wenn drei oder mehr DRV-RAM (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten. Viren mit einer Resistenz gegen die meisten PI bleiben gegenüber DRV empfindlich [19-21].

Während der Amprenavir/ FPV-Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemata mit und ohne eine zusätzliche Gabe von RTV bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I + I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L [22].

Die antivirale Aktivität von LPV wurde in vitro an klinischen Isolaten von Patienten untersucht, bei denen die Therapie mit einem oder mehreren PI gescheitert war. Die Analyse zeigte folgende Mutationen von HIV-Proteasen, die im Zusammenhang mit einer verringerten in-vitro-LPV-Empfindlichkeit stehen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V und L90M. Eine in-vitro-Charakterisierung der phänotypischen Kreuzresistenz von LPV mit anderen PI legt nahe, dass eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber LPV mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber RTV und Indinavir korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir, SQV und Nelfinavir [23].

Die Reduktion der antiretroviralen Aktivität von RTV ist hauptsächlich mit den Protease-Mutationen V82A/F/T/S und I84V assoziiert. Eine Akkumulation anderer Mutationen im Protease-Gen (einschließlich der Positionen 20, 33, 36, 46, 54, 71 und 90) kann ebenfalls zur Resistenz gegenüber RTV beitragen. Im Allgemeinen kann eine Akkumulierung von Mutationen, die mit RTV-Resistenzen assoziiert sind, das Ansprechen anderer PI reduzieren [24].

Bei SQV-naiven Patienten wurden neun Protease-Codons identifiziert (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M), die mit einer Abnahme des virologischen Ansprechens auf SQV/r verbunden waren [25].

Mit einer verringerten TPV-Empfindlichkeit und/oder mit einem reduzierten Ansprechen der Viruslast nach 48 Wochen sind mittels einer Reihe von multiplen schrittweisen Regressionsanalysen von Genotypen aus allen klinischen Prüfungen, die vor Beginn und während der Behandlung isoliert wurden, 16 Aminosäuren in Verbindung gebracht worden: I10V, I13V, I20M/R/V, I33F, I35G, I36I, I43T, I46L, I47V, I54A/M/V, I58E, I69K, I74P, I82L/T, I83D und I84V. TPV behält seine signifikante antivirale Aktivität (<4-fache Resistenz) gegen die Mehrzahl der klinischen HIV-1-Isolate, die nach der Behandlung eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den gegenwärtig zugelassenen PI aufweisen [26].

Integrase-Inhibitoren (INI)

INI 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 [33, 34]. RAL hemmt die katalytische Aktivität der Integrase und verhindert dadurch das Ausbreiten der Virusinfektion [27].

Die meisten Virusisolate von Patienten, die auf die Therapie mit RAL nicht ansprachen, hatten eine charakteristische Veränderung bei Aminosäure 155 (N155 Austausch durch H), Aminosäure 148 (Q148 Austausch durch H, K oder R) oder Aminosäure 143 (Y143 Austausch durch H, C oder R), zusammen mit einer oder mehreren weiteren Mutationen der Integrase (z. B. L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Vorläufige Daten deuten auf eine mögliche Kreuzresistenz zwischen RAL und anderen INI, wenigstens bis zu einem gewissen Grad, hin [27].

Entry-Inhibitoren

MVC ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Antagonisten. MVC 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 MVC mehr oder weniger beeinflusst [29]. Es gibt zwei virale Schutzmechanismen gegen MVC: durch Selektion von Viren, die CXCR4 als Co-Rezeptor nutzen (CXCR4-nutzendes Virus), oder durch Selektion resistenter Viren, die weiterhin CCR5 nutzen (CCR5-tropes Virus). Bezüglich der genotypischen Resistenz zeigte sich eine Zunahme von Mutationen im gp120-Glykoprotein der Virushülle (das virale Protein, welches 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. Gegen MVC resistente Viren, die sich in vitro bildeten, blieben empfindlich gegenüber dem Fusionshemmer T-20 und dem PI SQV. 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 [29].

T-20 ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der Fusionshemmer. Es 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. 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 [28].

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].

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
<p>Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [35]</p> <p>Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). [35]</p>	29. November 2013	A
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 aktuellen Fachinformation entnommen [35].

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ^a	
<p>^a Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 29. November 2013 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Eviplera wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet. Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden“. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 28. November 2011 erteilt. Die Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation mit Anerkennung eines Belegs für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte antiretroviral nicht-vorbehandelte Patientenpopulation durch den G-BA erfolgte mit Beschluss vom 5. Juli 2012 [36].</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden. Da aufgrund der Formulierung der Indikation eine sprachliche Unterteilung der Populationen nicht möglich ist, ohne vom Wortlaut der Fachinformation abzuweichen, wird in dieser Tabelle kein Anwendungsgebiet angegeben.</p>	

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.

Das in der Fachinformation vom September 2013 beschriebene Anwendungsgebiet [37] zur „Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL“ wird durch die Zulassungserweiterung (29. November 2013) ersetzt [38].

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 ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Australien	<p>EVIPLERA wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Therapiebeginn angewendet.</p> <p>(EVIPLERA is indicated for the treatment of HIV infection in treatment-naïve adult patients with plasma HIV-1 RNA $\leq 100,000$ copies/mL at the start of therapy.)</p>	23. Januar 2012	kein Bezug
Bolivien	<p>COMPLERA (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat) wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-Infektion bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten angewendet.</p> <p>(COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatmentnaive adults.)</p>	27. September 2013	kein Bezug
Kanada	<p>COMPLERA (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat) wird als alleiniges komplettes Regime zur Behandlung der HIV-Infektion bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet.</p> <p>(COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) is indicated for use alone as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL.)</p>	23. September 2011	kein Bezug
Chile	<p>COMPLERA (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat) wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-Infektion bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet.</p> <p>(COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatmentnaive adults with HIV RNA less than or equal to 100,000 copies.)</p>	4. Juni 2013	kein Bezug
Europäische Union	Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen	29. November 2013	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
(Österreich, Belgien, Bulgarien, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Irland, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden, Vereinigtes Königreich, Island, Lichtenstein, Norwegen)	Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.		
Israel	Eviplera (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxilfumarat) wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-Infektion bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten angewendet. (Eviplera (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment-naïve adults.)	6. März 2013	kein Bezug
Neuseeland	EVIPLERA wird zur Behandlung der HIV-Infektion bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Therapiebeginn angewendet. (EVIPLERA is indicated for the treatment of HIV infection in treatment-naïve adult patients with plasma HIV-1 RNA $\leq 100,000$ copies/mL at the start of therapy.)	5. Juli 2012	kein Bezug

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Paraguay	COMPLERA (Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxilfumarat) wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-Infektion in nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten angewendet. (COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatmentnaive adults.)	5. September 2013	kein Bezug
Schweiz	Eviplera ist für die Behandlung von antiretroviral naiven Erwachsenen ab 18 Jahren mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1) mit einer Viruslast zu Therapiebeginn von $\leq 100'000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL indiziert.	12. März 2013	kein Bezug
USA	COMPLERA, eine Kombination von 2 NRTI (Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat) und 1 NNRTI (Rilpivirin) wird als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-Infektion bei nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet. COMPLERA, a combination of 2 nucleoside analog HIV-1 reverse transcriptase inhibitors (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) and 1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (rilpivirine), is indicated for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in treatment-naive adult patients with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL.	11. August 2011	kein Bezug
<p>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.</p> <p>b: freie deutsche Übersetzung</p>			

Derzeit ist Eviplera[®] weltweit in 52 Ländern für die Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) zugelassen. In Europa wurde die Zulassung im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens in allen europäischen Ländern mit identischer Indikation erteilt (siehe Tabelle 2-3). Eine Übersicht der zugelassenen Indikationen in 39 ausgewählten Ländern ist in Tabelle 2-5 enthalten. Darüber hinaus liegen Zulassungen in Albanien, Anguilla, Antigua und Barbuda, den Britischen Jungferninseln, Costa Rica, Kroatien, der Dominikanischen Republik, Grenada, Mazedonien, Montserrat, St. Kitts und Nevis, Saint Lucia, St. Vincent und den Grenadinen vor.

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 Gilead Sciences-Informationen mit dem Stand vom 11. Oktober 2013.

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 Eviplera[®] 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 Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember. 2013.
- [2] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: Dezember. 2012.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Mai. 2013.
- [5] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli. 2013.
- [6] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [7] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: Juli. 2013.
- [8] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April. 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [9] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: Mai. 2013.
- [10] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: August. 2013.
- [11] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: April. 2013.
- [12] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April. 2013.
- [13] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April. 2013.
- [14] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Mai. 2013.
- [15] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März. 2013.
- [16] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: April. 2013.
- [17] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: April. 2013.
- [18] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [19] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [20] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [21] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [22] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [23] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [24] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [25] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Juli. 2013.
- [26] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: März. 2013.
- [27] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli. 2013.
- [28] Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April. 2010.
- [29] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: September. 2013.
- [30] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.
- [31] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: September. 2013.

- [32] Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus research*. 2008 Jun;134(1-2):157-70.
- [33] Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC medicine*. 2012;10:34.
- [34] Stock I. Stellenwert der Integrase-Inhibitoren bei der Therapie der HIV-1-Infektion. *Arzneimitteltherapie*. 2012;30:187-96.
- [35] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2013 - markierte Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1. 2013.
- [36] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil. 2012. 05.07.2012.
- [37] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Nicht-vorbehandelte Patienten. Zulassungsdatum: 28. November 2011. Stand der Information: September. 2013.
- [38] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Eviplera Emtricitabine / Rilpivirine / Tenofovir Disoproxil. Summary of opinion (post authorisation). EMA/CHMP/656293/2013. 2013.