

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: 06.02.2014

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
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	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP-Transporter	Brustkrebs-Resistenz-Protein-Transporter (Breast Cancer Resistant Protein transporter)
BSEP	Gallensäure-Transporter (bile salt export pump)
CCR5	CC-Chemokin-Rezeptor 5
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
IC	Inhibitorische Konzentration
INI	Integrase-Inhibitor
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
MRP	Multiresistenz-assoziiertes Protein
NNRTI	Nicht nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NtRTI	Nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OATP	Organische Anionen transportierendes Polypeptid
OCT	Organischer Kationentransporter (Organic Cation Transporter)
Pgp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
TP	Triphosphat
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase

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
07522983	EU/1/13/892/001	50 mg	30 Filmtabletten
07523008	EU/1/13/892/002	50 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.

Die HIV-Integrase ist ein viral codiertes Enzym, das die 3'-Enden der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) prozessiert und über einen Strangtransfer in die chromosomale Wirts-DNA inseriert (¹Pommier, Yves et al. 2005).

Dolutegravir ist ein neuer Wirkstoff in der Klasse der Integrase-Inhibitoren und 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 (²Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren wird 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.

Tivicay enthält den Integrase-Inhibitor Dolutegravir und „ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren“ (Auszug aus (²Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014).

Integrase-Inhibitoren (INI)

Neben **Dolutegravir** sind in Deutschland folgende Integrase-Inhibitoren zugelassen (³Fachinformation Raltegravir (Isentress®) 2013;⁴Fach- und Gebrauchsinformation Elvitegravir (Vitekta®) 2013):

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Raltegravir (Isentress®, ATC-Code J05AX08) und
- Elvitegravir (Vitekta®, ATC-Code J05AX11).

Vitekta® muss in Kombination mit einem Ritonavir-geboosterten Proteaseinhibitor (PI) eingenommen werden (⁴Fach- und Gebrauchsinformation Elvitegravir (Vitekta®) 2013).

Kombinationspräparate:

Elvitegravir ist auch als Bestandteil des Kombinationspräparates aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Stribild®, ATC-Code: JA05AR09) zugelassen (⁵Fachinformation Stribild® 2013).

Cobicistat hat keine antiretrovirale Wirksamkeit, sondern dient ausschließlich als Pharmakoenhancer für Elvitegravir.

Dolutegravir unterscheidet sich durch seine pharmakokinetischen Eigenschaften von den anderen verfügbaren Integrase-Inhibitoren, aber auch Vertretern anderer Wirkstoffklassen. Dolutegravir hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 12 Stunden (⁶Min, Shereneet al. 2011). Nach 24 h liegt der gemessene Talspiegel 13-19-fach über der für Dolutegravir festgelegten proteinadjustierten IC₉₀ (⁶Min, Shereneet al. 2011;⁷van Lunzen, Janet al. 2012) und auch 72 h nach Einmaldosierung ist Dolutegravir noch in einer therapeutisch wirksamen Konzentration oberhalb der IC₉₀ messbar (⁸Min, Shereneet al. 2010).

Das ermöglicht, Dolutegravir ohne pharmakologischen Verstärker („Booster“) einzusetzen (im Gegensatz zu Elvitegravir und allen relevanten Proteaseinhibitoren) und bei Patienten ohne Integrase-Resistenz einmal täglich (im Gegensatz zu Raltegravir) und unabhängig von Mahlzeiten (im Gegensatz zu Elvitegravir und den NNRTI Efavirenz, Rilpivirin und Etravirin) zu dosieren.

Dolutegravir wird zu ca. 90 % über UGT1A1 metabolisiert und nur zu rund 10 % über CYP3A4. *In vitro* zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung (IC₅₀ > 50 µM) der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 oder MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. *In vivo* scheint Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam zu haben (²Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014).

Im Gegensatz zu den Substanzen, die nur zusammen mit potenten CYP- und UGT1A1-Inhibitoren wie Ritonavir oder Cobicistat zugelassen sind (alle relevanten Protease Inhibitoren, Etravirin, Elvitegravir) und Substanzen, die relevante CYP- oder UGT1A1-Induktoren sind (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Darunavir, Foramprenavir, Tipranavir) hat Dolutegravir damit ein vergleichsweise niedriges pharmakologisches Interaktionspotential (⁹Reese, Melinda J.et al. 2013).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Unter Dolutegravir wurden bislang *in vitro* und *in vivo* bei INI nicht vorbehandelten Patienten vergleichsweise selten und im Vergleich zu den anderen INI unterschiedliche Resistenzvermittelnde Primärmutationen neu selektiert (¹⁰Kobayashi, Masanoriet al. 2008; ¹¹Kobayashi, Masanoriet al. 2011; ¹²Cahn, Pedroet 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:

1. Hohe intrinsische Potenz: 2,5 log Viruslastabfall von Dolutegravir in der Monotherapie nach 10 Tagen (⁶Min, Shereneet al. 2011)
2. Induktion eines schnellen Viruslastabfalls: Nach 16 Wochen waren 90 % unter Dolutegravir unter der Nachweisgrenze von 50 c/ml (im Unterschied zu 60 % unter Efavirenz) (¹³Arribas, J.et al. 2010)
3. Großer pharmakologischer Sicherheitsabstand am Ende des Dosierungsintervalls: Ctrough liegt 13-19-fach oberhalb der IC90 (s.o.) (⁸Min, Shereneet al. 2010)
4. Lange Bindungsdauer von Dolutegravir an den Integrase-DNA Komplex: Die Dissoziationshalbwertszeit beträgt 71 h und ist damit 8x verlängert gegenüber Raltegravir und 26x gegenüber Elvitegravir (¹⁴Hightower, Kendra E.et al. 2011)
5. Durch die kompakte Struktur des Dolutegravir Moleküls kommt es zu einer anderen Orientierung gegenüber resistenzassoziierten Epitopen innerhalb der Integrase in der Bindungstasche (¹⁴Hightower, Kendra E.et al. 2011).

Für die bisher zugelassenen Integrase-Inhibitoren Raltegravir und Elvitegravir wurde *in vitro* ein erheblich überlappendes Resistenzprofil mit großer Kreuzresistenz nachgewiesen, was den sequentiellen Einsatz dieser beiden INI in Patienten wenig sinnvoll erscheinen lässt (¹¹Kobayashi, Masanoriet al. 2011). Die genetische Barriere, also die Anzahl der Mutationen, die für die Ausbildung einer vollständigen Resistenz notwendig sind, ist bei beiden INI gering: Eine Primärmutation (RAL: Q148R/H/K, N155H, Y143C/H/R; EVG: Q148R/H/K, N155H, T66A/I/K, E92Q/G, S147G) ist ausreichend, um eine vollständige Resistenz zu vermitteln (¹⁵Mbisa, Jean L.et al. 2011; ¹⁶Johnson, Victoria A.et al. 2013). Eine vergleichbar niedrige genetische Barriere ist auch von den NNRTI bekannt.

Dolutegravir zeigte *in vitro* geringe Kreuzresistenz gegen einzelne RAL- oder EVG-Mutationen (¹¹Kobayashi, Masanoriet al. 2011). Auch in klinischen Studien benötigte es - abhängig von dem ausgeprägten Resistenzmuster - mindestens zwei oder mehr der unter einer Raltegravir oder Elvitegravir selektierten Primär- und Sekundärmutationen für eine vollständige Resistenz (¹⁷Nichols, G.et al. 2013). Die Erklärung für das unterschiedliche Kreuzresistenzprofil zu den anderen INI liegt vermutlich in der Struktur des Moleküls begründet:

Für einige der resistenzvermittelnden Integrase-Mutationen konnte gezeigt werden, dass sie die Bindungstasche für den INI verkleinern – ein raumgreifendes Molekül kann dann nicht

mehr binden. Das Dolutegravir-Molekül ist vergleichsweise kompakt und planar aufgebaut, was den Zugang zu einer durch Resistenz verkleinerten Bindungstasche noch möglich macht.

Neben Integrase-Inhibitoren stehen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Wirkstoffe aus den folgenden Substanzklassen zur Verfügung: nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI/NtRTI), nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI) und Entry-Inhibitoren.

Wirkstoffe aus diesen Substanzklassen greifen in die verschiedenen Phasen des Replikationszyklus des HI-Virus ein. In Deutschland stehen Vertreter aus allen Klassen zur Therapie zur Verfügung, stellen jedoch nicht alle präferierte Therapieoptionen dar. Für die Empfehlung der Leitlinien zum Einsatz einzelner Substanzen wird auf Modul 3 verwiesen.

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

In Deutschland sind folgende NNRTIs in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (¹⁸Fachinformation Efavirenz (Sustiva®) 2013;¹⁹Fachinformation Nevirapin (Viramune®) 2013;²⁰Fachinformation Rilpivirin (Edurant®) 2012;²¹Fachinformation Etravirin (Intelence®) 2013).

- Efavirenz (Sustiva®, ATC-Code: J05AG03)
- Nevirapin (Viramune®, ATC-Code: J05AG01)
- Rilpivirin (Edurant®, ATC-Code: J05AG05) und
- Etravirin (Intelence®, ATC-Code: J05AG04).

Kombinationspräparate:

Kombinationspräparate zur Behandlung der HIV-Infektion, die NNRTIs enthalten, sind (²²Fachinformation Eviplera® 2013;⁵Fachinformation Stribild® 2013):

- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla®, ATC-Code: J05AR06, für vorbehandelte Patienten)
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera®, ATC-Code: J05AR08) und
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Stribild®, ATC-Code: JA05AR09).

NNRTIs wie Efavirenz, Nevirapin und Rilpivirin wirken über die nicht-kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase von HIV-1 (¹⁸Fachinformation Efavirenz (Sustiva®) 2013;¹⁹Fachinformation Nevirapin (Viramune®) 2013;²⁰Fachinformation Rilpivirin (Edurant®) 2012). Durch die Bindung an die Reverse Transkriptase wird ein Komplex gebildet, der die katalytische Aktivität des Enzyms behindert (²³Ren, Jingshanet 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 vorbehandelten Patienten zugelassen (²¹Fachinformation Etravirin (Intelence®) 2013).

Protease-Inhibitoren (PI)

In Deutschland sind folgende Protease-Inhibitoren in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (²⁴Fachinformation Atazanavir (Reyataz®) 2013;²⁵Fachinformation Darunavir (Prezista®) 2013;²⁶Fachinformation Kaletra® 2013;²⁷Fachinformation Fosamprenavir (Telzir®) 2013;²⁸Fachinformation Tipranavir (Aptivus®) 2013;²⁹Fachinformation Indinavirsulfat (Crixivan®) 2013):

- Atazanavir (Reyataz®), ATC-Code: J05AE08)
- Darunavir (Prezista®), ATC-Code: J05AE10)
- Lopinavir (Kaletra®), ATC-Code: J05AE06)
- Fosamprenavir (Telzir®, ATC-Code: J05AE07)
- Tipranavir (Aptivus®, ATC-Code J05AE09) und
- Indinavir (Crixivan®, ATC-Code: J05A E02).

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 (³⁰Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG)et al. 2012). 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“ (³¹Fachinformation Ritonavir (Norvir®) 2013).

Protease-Inhibitoren wie Atazanavir, Darunavir und Lopinavir hemmen die kataklytische 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 (²⁴Fachinformation Atazanavir (Reyataz®) 2013;²⁵Fachinformation Darunavir (Prezista®) 2013;²⁶Fachinformation Kaletra® 2013).

Fosamprenavir ist eine Prodrug von Amprenavir, das ebenfalls ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease ist (²⁷Fachinformation Fosamprenavir (Telzir®) 2013).

Entry-Inhibitoren

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Maraviroc ist ein Vertreter der therapeutischen Klasse der CCR5-Antagonisten (Celsentri®, ATC-Code: J05AX09) und ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Maraviroc bindet selektiv an den Chemokinrezeptor CCR5 beim Menschen, wodurch das Eindringen des CCR5-tropen HIV-1 in die Zielzellen verhindert wird (³²Fachinformation Maraviroc (Celsentri®) 2013).

Nukleosidische/nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI/NtRTI)

In Deutschland sind folgende N(t)RTIs in der antiretroviralen Kombinationstherapie für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen (³³Fachinformation Abacavir (Ziagen®) 2013;³⁴Fachinformation Lamivudin (Epivir®) 2013;³⁵Fachinformation Temovirdisoproxil (Viread®) 2013;³⁶Fachinformation Emtricitabin (Emtriva®) 2013;³⁷Fachinformation Zidovudin (Retrovir®) 2013;³⁸Fachinformation Didanosin (Videx®) 2013):

- Abacavir (Ziagen®, ATC-Code J05AF06)
- Lamivudin (Epivir®, ATC-Code J05AF05)
- Tenofovir (Viread®, J05AF07)
- Emtricitabin (Emtriva®, ATC-Code J05AF09)
- Zidovudin (Retrovir®, ATC-Code J05A F01) und
- Didanosin (Videx®, ATC-Code J05AF02).

Kombinationspräparate:

Kombinationspräparate zur Behandlung der HIV-Infektion, die N(t)RTIs enthalten, sind (³⁹Fachinformation Kivexa® 2013;⁴⁰Fachinformation Combivir® 2013;⁴¹Fachinformation Trizivir® 2013;²²Fachinformation Eviplera® 2013;⁴²Fachinformation Atripla® 2013;⁵Fachinformation Stribild® 2013):

- Abacavir/Lamivudin (Kivexa®, ATC-Code: J05AR02)
- Lamivudin/Zidovudin (Combivir®, ATC-Code: J05AR01)
- Abacavir/Lamivudin/Zidovudin (Trizivir®, ATC-Code: J05AR04)
- Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera®, ATC-Code: J05AR08)
- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla®, ATC-Code: J05AR06, für vorbehandelte Patienten) und
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Stribild®, ATC-Code: JA05AR09).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

N(t)RTIs werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metaboliten überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen und dadurch bei der Transkriptase der viralen RNA zur Bildung viraler DNA zum Kettenabbruch führen:

Abacavir und Lamivudin sind nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer. „Sowohl Abacavir als auch Lamivudin werden sequentiell durch intrazelluläre Kinasen zu den jeweiligen 5'-Triphosphaten (TP), ihren aktiven Metaboliten, verstoffwechselt. Lamivudin-TP und Carbovir-TP (das aktive Triphosphat von Abacavir) stellen sowohl Substrate als auch kompetitive Inhibitoren der reversen Transkriptase (RT) des HI-Virus dar. Hauptsächlich wird die antivirale Aktivität jedoch durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA bedingt. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Abacavir- und Lamivudin-Triphosphat zeigen eine signifikant geringere Affinität zu der DNA-Polymerase der Wirtszellen. Es hat sich gezeigt, dass Lamivudin und Zidovudin bei der Hemmung der Replikation von HIV in Zellkulturen stark synergistisch wirken“ (³⁹Fachinformation Kivexa® 2013).

„Bei Emtricitabin handelt es sich um ein Nukleosidanalogen von Cytidin. Tenofovir-disoproxilfumarat wird in vivo in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. [...] 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“ (²²Fachinformation Eviplera® 2013).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.	nein	16.01.2014	
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 von Tivicay entnommen (²Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®) 2014).

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	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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, Yves, Johnson, Allison A., and Marchand, Christophe. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 236-248. 2005. Nature Publishing Group.
2. Fachinformation Dolutegravir (Tivicay®). 2014. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 06-02-2014)
3. Fachinformation Raltegravir (Isentress®). 2013. MSD Sharp & Dohme GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
4. Fach- und Gebrauchsinformation Elvitegravir (Vitekta®). 2013. Gilead Sciences International Limited. (eingesehen am 17-12-2013)
5. Fachinformation Stribild®. 2013. Gilead Sciences GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Min, Sherene, Sloan, Louis, DeJesus, Edwin, Hawkins, Trevor, McCurdy, Lewis, Song, Ivy, Stroder, Richard, Chen, Shuguang, Underwood, Mark, and Fujiwara, Tamio. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *Aids* 25, 1737-1745. 2011. LWW.
7. van Lunzen, Jan, Maggiolo, Franco, Arribas, Jos+ R., Rakhmanova, Aza, Yeni, Patrick, Young, Benjamin, Rockstroh, J++rgen K., Almond, Steve, Song, Ivy, and Brothers, Cindy. 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* 12, 111-118. 2012. Elsevier.
8. Min, Sherene, Song, Ivy, Borland, Julie, Chen, Shuguang, Lou, Yu, Fujiwara, Tamio, and Piscitelli, Stephen C. Pharmacokinetics and safety of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54, 254-258. 2010. Am Soc Microbiol.
9. Reese, Melinda J., Savina, Paul M., Generaux, Grant T., Tracey, Helen, Humphreys, Joan E., Kanaoka, Eri, Webster, Lindsey O., Harmon, Kelly A., Clarke, James D., and Polli, Joseph W. 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* 41, 353-361. 2013. ASPET.
10. Kobayashi, Masanori, Nakahara, Koichiro, Seki, Takahiro, Miki, Shigeru, Kawauchi, Shinobu, Suyama, Akemi, Wakasa-Morimoto, Chiaki, Kodama, Makoto, Endoh, Takeshi, and Oosugi, Eiichi. Selection of diverse and clinically relevant integrase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1 mutants. *Antiviral research* 80, 213-222. 2008. Elsevier.
11. Kobayashi, Masanori, Yoshinaga, Tomokazu, Seki, Takahiro, Wakasa-Morimoto, Chiaki, Brown, Kevin W., Ferris, Robert, Foster, Scott A., Hazen, Richard J., Miki, Shigeru, and Suyama-Kagitani, Akemi. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55, 813-821. 2011. Am Soc Microbiol.
12. Cahn, Pedro, Pozniak, Anton L., Mingrone, Horacio, Shuldyakov, Andrey, Brites, Carlos, Andrade-Villanueva, Jaime F., Richmond, Gary, Buendia, Carlos Beltran, Fourie, Jan, and Ramgopal, Moti. 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* 382, 700-708. 2013. Elsevier.
13. Arribas, J., Lazzarin, A., Raffi, F., Rakhmanova, A., Richmond, Gary, Rockstroh, J., van Lunzen, Jan, Young, Benjamin, Almond, Steve, Brothers, Cindy, Min, S., and Nichols, G. Once-daily S/SK1349572 as part of combination therapy in antiretroviral naive adults: rapid and potent antiviral responses in the interim 16-week analysis from SPRING-1 (ING112276). *International AIDS Society* . 2010.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Hightower, Kendra E., Wang, Ruolan, DeAnda, Felix, Johns, Brian A., Weaver, Kurt, Shen, Yingnian, Tomberlin, Ginger H., Carter, H. Luke, Broderick, Timothy, and Sigethy, Scott. 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* 55, 4552-4559. 2011. Am Soc Microbiol.
15. Mbisa, Jean L., Martin, Supang A., and Cane, Patricia A. Patterns of resistance development with integrase inhibitors in HIV. *Infection and drug resistance* 4, 65. 2011. Dove Press.
16. Johnson, Victoria A., Calvez, Vincent, Gunthard, H. F., Paredes, Roger, Pillay, Deenan, Shafer, Robert W., Wensing, Annemarie M., and Richman, Douglas D. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med* 21, 4-12. 2013.
17. Nichols, G., Lazzarin, A., Maggiolo, F., Penco, G., Wright, D, Mills, A., Grossberg, R., Molina, J-M., Durant, J., Piloux, G., Moreno, S., Doroana, M., Ait-Khaled, M., Huang, J., Min, S., Vavro, C., and Yeo, J. Phase 3 Assessment of Dolutegravir (DTG) 50 mg Twice Daily (BID) in HIV-1-Infected Subjects With Raltegravir (RAL) and/or Elvitegravir (EVG) Resistance in VIKING-3: Week 24 Results of All 183 Subjects Enrolled. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention . 30-6-2013. (eingesehen am 16-12-2013)
18. Fachinformation Efavirenz (Sustiva®). 2013. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. (eingesehen am 17-12-2013)
19. Fachinformation Nevirapin (Viramune®). 2013. Boehringer Ingelheim International GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
20. Fachinformation Rilvipin (Edurant®). 2012. Janssen-Cilag International NV. (eingesehen am 17-12-2013)
21. Fachinformation Etravirin (Intelence®). 2013. Janssen-Cilag Internation NV. (eingesehen am 17-12-2013)
22. Fachinformation Eviplera®. 2013. Gilead Sciendes GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
23. Ren, Jingshan and Stammers, David K. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus research* 134, 157-170. 2008. Elsevier.
24. Fachinformation Atazanavir (Reyataz®). 2013. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. (eingesehen am 17-12-2013)
25. Fachinformation Darunavir (Prezista®). 2013. Janssen-Cilag International NV. (eingesehen am 17-12-2013)
26. Fachinformation Kaletra®. 2013. Abbvie Ltd. (eingesehen am 17-12-2013)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Fachinformation Fosamprenavir (Telzir®). 2013. ViiV Healthcare UK Limited. (eingesehen am 17-12-2013)
28. Fachinformation Tipranavir (Aptivus®). 2013. Boehringer Ingelheim International GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
29. Fachinformation Indinavirsulfat (Crixivan®). 2013. MSD Sharpe & Dohme GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
30. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) and österreichische AIGS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.(DAIG) und österreichische AIGS-Gesellschaft . 22-2-2012. (eingesehen am 17-12-2013)
31. Fachinformation Ritonavir (Norvir®). 2013. Abbvie Ltd. (eingesehen am 17-12-2013)
32. Fachinformation Maraviroc (Celsentri®). 2013. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
33. Fachinformation Abacavir (Ziagen®). 2013. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
34. Fachinformation Lamivudin (Epivir®). 2013. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
35. Fachinformation Temovirdisoproxil (Viread®). 2013. Gilead Sciences GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
36. Fachinformation Emtricitabin (Emtriva®). 2013. Gilead Sciences GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
37. Fachinformation Ziduvodin (Retrovir®). 2013. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
38. Fachinformation Didanosin (Videx®). 2013. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. (eingesehen am 17-12-2013)
39. Fachinformation Kivexa®. 2013. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
40. Fachinformation Combivir®. 2013. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
41. Fachinformation Trizivir®. 2013. ViiV Healthcare GmbH. (eingesehen am 17-12-2013)
42. Fachinformation Atripla®. 2013. Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. (eingesehen am 17-12-2013)