

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/
Tenofoviralaftamid (Genvoya®)*

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
CAB	Cabotegravir
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
COBI	Cobicistat
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
ddI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DP	Diphosphat
DTG	Dolutegravir
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RAM	Resistenz-assoziierte Mutationen
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RT	Reverse Transkriptase
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir

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:	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Genvoya®
ATC-Code:	J05AR18
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11531108	EU/1/15/1061/001	150/150/200/10 mg	30 Tabletten
11531120	EU/1/15/1061/002	150/150/200/10 mg	3x30 Tabletten
18109476	EU/1/15/1061/003	90/90/120/6 mg	30 Tabletten
18109482	EU/1/15/1061/004	90/90/120/6 mg	3x30 Tabletten
EU=Europäische Union, PZN=Pharmazentralnummer			

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.

Genvoya[®] ist eine Fixkombination aus dem Integrase-Inhibitor (INI) Elvitegravir (EVG), dem pharmakokinetischen Booster Cobicistat (COBI) und den nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF; ATC-Code JA05AR18) [1]; alle enthaltenen Substanzen sind bereits in verschiedenen antiretroviralen Einzel- und Kombinationsprodukten zugelassen und verfügbar¹. Die Fixkombination EVG/COBI/FTC/TAF wird bereits seit der Zulassung durch die Europäische Kommission am 19. November 2015 zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (>12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 infiziert sind, eingesetzt und seit der ersten Zulassungserweiterung am 8. Dezember 2017 auch bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg.

Die in EVG/COBI/FTC/TAF enthaltenen antiretroviralen Substanzen greifen an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des HIV ein – zur Veranschaulichung der verschiedenen Wirkmechanismen wird der Replikationszyklus im Folgenden zunächst kurz komplett dargestellt: Zum Eintritt in die Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zelle nutzt das HIV den auf der Oberfläche von 60% aller T-Lymphozyten exprimierten CD4-Rezeptor sowie (primär) die beiden Korezeptoren CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) und CXCR4-Motiv-Chemokin-

¹ TAF: Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1]; Descovy[®] (ATC-Code J05AR17) [2]; Odefsey[®] (ATC-Code J05AR19) [3], Symtuza[®] (ATC-Code: JA05AR22) [4], Biktarvy (ATC-Code: J05AR20) [5].

FTC: Emtriva[®] (ATC-Code J05AF09) [6, 7]; Truvada[®] (ATC-Code J05AR03) [8]; Eviplera[®] (ATC-Code J05AR08) [9]; Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [10]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1]; Descovy[®] (ATC-Code J05AR17) [2]; Odefsey[®] (ATC-Code J05AR19) [3], Symtuza[®] (ATC-Code: JA05AR22) [4], Biktarvy (ATC-Code: J05AR20) [5].

COBI: Tybost[®] (ATC-Code V03AX03) [11]; Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [10]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1], Symtuza[®] (ATC-Code: JA05AR22) [4].

EVG: Vitekta[®] (ATC-Code J05AX11) [12] (als Einzelsubstanz ist EVG in Deutschland nicht verfügbar, die Rücknahme der EU-Zulassung wurde beantragt); Stribild[®] (ATC-Code JA05AR09) [10]; Genvoya[®] (ATC-Code JA05AR18) [1].

Rezeptor 4 (CXCR4); nach der Fusion mit der CD4-Zelle entleert das Virus seinen Kern in das Zytoplasma. Vor Nutzung der zelleigenen Systeme zur Replikation muss das als Ribonukleinsäure (RNA) vorliegende virale Genom zunächst in Desoxyribonukleinsäure (DNA) umgeschrieben werden (reverse Transkription). Die Umwandlung von viraler RNA in provirale DNA erfolgt mittels des viruseigenen Enzyms Reverse Transkriptase (RT) und stellt einen kritischen Schritt im viralen Replikationszyklus dar. Nach Integrase-vermittelter Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom erfolgt die Produktion neuer Viren. Dabei entstehen zunächst virale Makromoleküle, die von der viralen Protease und anderen zellulären Enzymen in Untereinheiten gespalten werden. Im weiteren Verlauf formen sich aus diesen verschiedenen Vorläufer-Proteinen unreife Virionen, die unter Mitnahme von Plasmamembran aus der Zelle austreten und nach ihrer Reifung weitere Zellen infizieren.

- EVG ist ein Erstgenerations-HIV-1-INTI. Die Integrase ist ein vom HIV-1 kodiertes Enzym, das für die Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung dieses Enzyms 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].
- COBI ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der Cytochrom 3A-Unterfamilie der Cytochrome P450 (CYP). Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie EVG, deren Bioverfügbarkeit begrenzt ist und deren Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung verkürzt wird. COBI selbst hat keine antiretrovirale Aktivität gegen HIV [1], sondern dient ausschließlich als Pharmakoenhancer.
- FTC und TAF sind NRTI. FTC ist ein Nukleosidanalogen von Cytidin; TAF wird in vivo in Tenofovir (TFV) umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat. Anders als FTC ist TFV nur unzureichend bioverfügbar und muss aufgrund dessen in Form von Prodrugs verabreicht werden (TAF oder Tenofoviridisoproxil [TDF]). NRTI werden nach intrazellulärer Phosphorylierung bei der reversen Transkription als falsche Bausteine in die DNA-Kette eingebaut und führen durch den resultierenden Kettenabbruch dazu, dass das virale Genom nicht in das Wirtsgenom integriert wird und das Virus sich entsprechend nicht replizieren kann. Die eigentlichen Wirksubstanzen sind dabei die NRTI-Triphosphate: FTC wird durch zelluläre Enzyme zu FTC-Triphosphat phosphoryliert. Als Nukleotidanalogen enthält TFV bereits eine Phosphatgruppe und muss intrazellulär nur mehr zu TFV-Diphosphat (TFV-DP) phosphoryliert werden [1].

Resistenz/Kreuzresistenz

Berücksichtigt man alle verfügbaren in vitro- und in vivo-Daten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen (RAM) die Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF beeinflussen [1]:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber EVG selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber EVG ist am häufigsten mit den primären 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 (RAL) selektierten Substitutionen T66A/K, Q148H/K und N155H zeigte eine Kreuzresistenz gegenüber EVG. Abhängig von der Art und Anzahl von Mutationen zeigen EVG-resistente Viren eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kreuzresistenz gegenüber dem INI RAL. Viren, die die Mutationen T66I/A exprimieren, bleiben weiterhin gegenüber RAL empfindlich, während die meisten anderen Mutationsmuster eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber RAL aufwiesen. Viren, die Resistenzmutationen gegenüber EVG oder RAL exprimieren, bleiben weiterhin gegenüber Dolutegravir (DTG) empfindlich².
- Für COBI ist in vitro keine Resistenz nachweisbar, da die Substanz keine antivirale Wirkung aufweist.
- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber FTC selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber FTC ist mit M184V/I-Mutationen in der HIV-1-RT assoziiert. FTC-resistente Viren mit der M184V/I-Substitution waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin (3TC), blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin (ddI), Stavudin, TFV und Zidovudin (AZT).
- In Zellkultur wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber TAF selektiert. Diese exprimieren eine K65R-Mutation in der HIV-1-RT; zusätzlich wurde vorübergehend eine K70E-Mutation in der HIV-1-RT festgestellt. HIV-1-Isolate mit der K65R-Mutation weisen eine geringfügig verminderte Empfindlichkeit gegenüber Abacavir (ABC), FTC, TFV und 3TC auf. Die Mutationen K65R und K70E führen zu reduzierter Empfindlichkeit gegenüber ABC, ddI, 3TC, FTC und TFV, vermindern aber nicht die Empfindlichkeit gegenüber AZT.

Während TAF und TDF naturgemäß für dieselben Resistenzen selektieren, gibt es in vitro-Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass die höhere TFV-Konzentration unter TAF zu einer verbesserten Wirksamkeit bei Viren mit NRTI-RAM führt: In sogenannten „viral breakthrough“-Untersuchungen hat man die unterschiedlichen in vivo TFV-DP-Konzentrationen zwischen TAF und TDF simuliert und an Viren mit unterschiedlichen NRTI-Resistenzmustern untersucht – es zeigte sich, dass die meisten TDF-resistenten Viren mit TAF noch vollständig inhibiert werden [15].

² Seit Dezember 2020 steht mit Cabotegravir (CAB) ein weiterer INI zur Behandlung der HIV-Infektion zur Verfügung. Die Zulassung von CAB umfasst nur erwachsene Patienten und damit nicht die hier relevante Population der Kinder und Jugendlichen: „Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA <50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.“ [13, 14].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Genvoya [®] wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. ^b Siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.	Nein	19. November 2015 1. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 8. Dezember 2017 2. Erweiterung des Anwendungsgebietes: 3. Oktober 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: EVG/COBI/FTC/TAF wurde nach der in 2015 erfolgten Zulassung für Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre und einem Körpergewicht von ≥35 kg) und der in 2017 erfolgten Zulassungserweiterung für Kinder (≥6 Jahre und einem Körpergewicht von ≥25 kg) im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2016-01-01-D-206 und 2018-01-15-D-334), sodass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 2 bis <6 Jahren und einem Körpergewicht von ≥14 kg umfasst. AMNOG=Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, TAF=Tenofoviralfenamid			

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ^a	
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung am 3. Oktober 2022 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Genvoya[®] wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 wie folgt angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg • Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. <p>Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TVF verbundenen Mutationen nachweisbar sein. Die Zulassung für Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg) wurde am 19. November 2015 erteilt, die erste Zulassungserweiterung für Kinder (≥ 6 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 25 kg) erfolgte am 8. Dezember 2017.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder (≥ 2 bis < 6 Jahre und einem Körpergewicht von ≥ 14 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitoren, TVF=Tenofovir</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.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von EVG/COBI/FTC/TAF und seiner einzelnen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen sowie Sekundärliteratur (siehe Referenzliste) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya[®] 150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Oktober 2022.
- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Descovy[®] 200/10 mg und 200/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Mai 2021.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Odefsey[®] 200/25/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Mai 2021.
- [4] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza[®] 800/150/200/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Mai 2022.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy[®] 50/200/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2022.
- [6] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva[®] 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2020.
- [7] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva[®] 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2020.
- [8] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Truvada[®] 200/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2021.
- [9] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Eviplera[®] 200/25/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juni 2021.
- [10] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild[®] 150/150/200/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: September 2021.
- [11] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost[®] 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: September 2021.
- [12] Gilead Sciences International Limited. Produktinformation Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [13] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten (Cabotegravir). Stand der Information: Juni 2022.
- [14] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg und 600 mg Depot-Injektionssuspension (Cabotegravir). Stand der Information: Juni 2022.

- [15] Margot N, Ram R, Abram M, Haubrich R, Callebaut C. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide against HIV-1 with Thymidine Analog-Associated Mutations and M184V. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 24;64(4).