

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
(Biktarvy[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.12.2022

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Biochemische Struktur von RAL, EVG, DTG, BIC und CAB.....	8
Abbildung 2: Dissoziationshalbwertszeit verfügbarer INI: Wildtyp HIV-1-Integrase-DNA-Komplex	9
Abbildung 3: Veränderung der mittleren effektiven Hemmkonzentration (EC ₅₀ -fache Veränderung).....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz,
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DP	Diphosphat
DTG	Dolutegravir
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration (Half Maximal Effective Concentration)
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
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RT	Reverse Transkriptase
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir
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:	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
Handelsname:	Biktarvy®
ATC-Code:	J05AR20
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
14050272	EU/1/18/1289/001	50/200/25 mg	30 Tabletten
14050289	EU/1/18/1289/002	50/200/25 mg	3x30 Tabletten
18107655	EU/1/18/1289/005	30/120/15 mg	30 Tabletten
18107684	EU/1/18/1289/006	30/120/15 mg	3x30 Tabletten
EU=Europäische Union			

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.

Biktarvy® ist eine Fixkombination aus dem Integrase-Inhibitor (INI) Bictegravir (BIC) und den nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF) (ATC-Code J05AR20) [1]. BIC ist ein Zweitgenerations-INI mit distinkten Unterschieden zu den bereits verfügbaren Substanzen dieser Klasse und steht nur in Kombination mit FTC und TAF zur Verfügung; FTC und TAF sind bereits in verschiedenen antiretroviralen Einzel- und/oder Kombinationsprodukten zugelassen und verfügbar¹. Die Fixkombination BIC/FTC/TAF wird bereits seit der Zulassung durch die Europäische Kommission am 21. Juni 2018 zur Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 infiziert sind, breit eingesetzt.

Die in BIC/FTC/TAF enthaltenen antiretroviralen Substanzen greifen an verschiedenen Stellen im HIV-Replikationszyklus 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 CXC-Motiv-Chemokin-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. Die durch die virale Integrase

¹ BIC: Biktarvy (ATC-Code: J05AR20) [1].

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

katalysierte Integration der viralen DNA ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem die Integrase zunächst an die virale DNA bindet, wodurch der sogenannte Präintegrationskomplex entsteht. Im nächsten Schritt entfernt die Integrase an beiden Enden der viralen DNA ein Dinukleotid (3'-Prozessierung), wobei die Bindung der Integrase an beiden 3'-Enden bestehen bleibt und eine zirkuläre Form entsteht. Der Präintegrationskomplex wird nach Bindung an das zelluläre Protein Lens Epithelial-Derived Growth Factor durch dieses in den Zellkern transportiert. Im letzten, ebenfalls von der Integrase katalysierten Schritt, wird die virale DNA über die irreversible, kovalente Bindung der 3'-Hydroxylenden an die Phosphodiesterbindungen der Wirts-DNA in das Wirtgenom integriert (Strangtransfer). Nach der Integrase-vermittelten Integration der viralen DNA in das Wirtgenom 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.

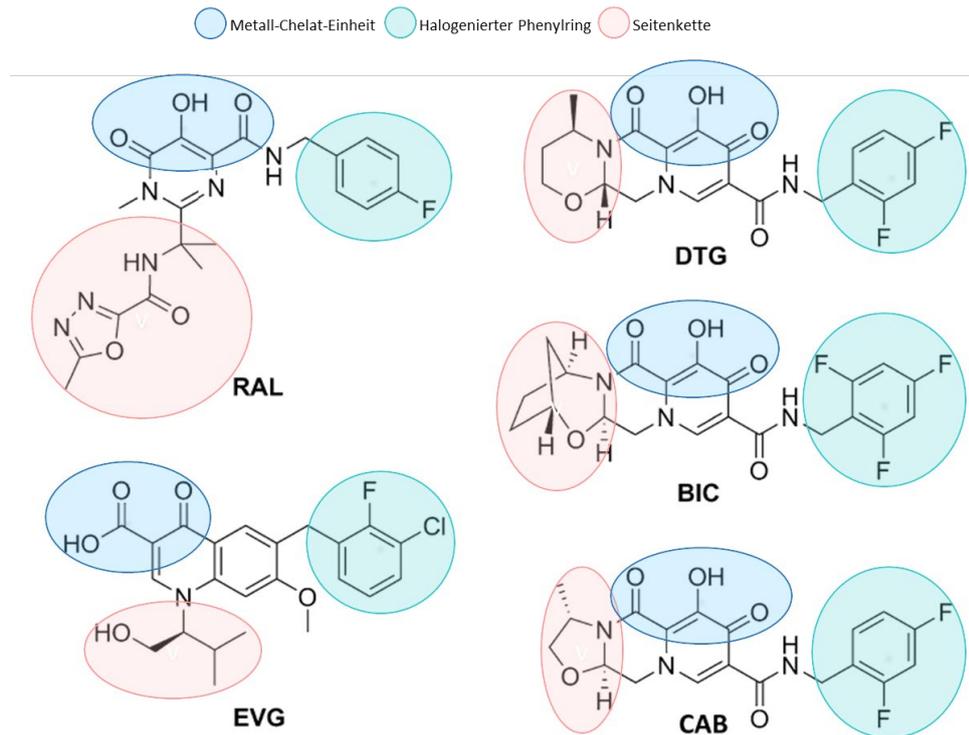
FTC und TAF

FTC und TAF sind NRTI. FTC ist ein Nukleosidanalogen von Cytidin; TAF wird in vivo in Tenofovir (TFV), ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid)-Analogon von Adenosinmonophosphat, umgewandelt. Anders als FTC ist TFV nur unzureichend bioverfügbar und muss aufgrund dessen in Form von Prodrugs verabreicht werden (TAF oder Tenofovirdisoproxil [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 übersetzt und damit nicht in das Wirtgenom 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].

BIC

BIC ist ein Zweitgenerations-HIV-1-INI. Ebenso wie die anderen derzeit verfügbaren INI inhibiert auch BIC den Strangtransfer, d. h. die irreversible Integration der viralen DNA in Form des Präintegrationskomplexes in das Wirtgenom. Die Hemmung der Integrase erfolgt dabei durch die Bindung von BIC an die für die Funktion des Enzyms essentiellen Mg^{2+} - und Mn^{2+} -Ionen im katalytischen Zentrum der Integrase. Der grundlegende Wirkmechanismus der Strangtransfer-INI ist identisch, allerdings weist BIC eine im Vergleich zu anderen INI optimierte biochemische Struktur (siehe Abbildung 1) auf, durch die die mit der Wirksamkeit assoziierte und damit klinisch relevante Anhaftung an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex deutlich verlängert wird.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abbildung 1: Biochemische Struktur von RAL, EVG, DTG, BIC und CAB²

Quelle: Modifiziert nach [13]

BIC=Bictegravir, CAB=Cabotegravir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, RAL=Raltegravir

So konnte bereits für Dolutegravir (DTG) gezeigt werden, dass die Bindungszeit an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex mit der antiretroviralen Wirksamkeit und der Höhe der Resistenzbarriere zu korrelieren scheint [14]. Mit einer Dissoziationshalbwertszeit von 38 Stunden bindet BIC deutlich länger an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex als die INI Elvitegravir (EVG), DTG und Raltegravir (RAL) (siehe Abbildung 2) [15]. Klinisch entsprechend zeichnet sich BIC bereits in der für antiretrovirale Substanzen obligatorischen Monotherapie-Studie über 10 Tage durch eine sehr hohe virologische Wirksamkeit aus (Senkung der HIV-1-Viruslast um 2,08 Log-Stufen) [16], die sich in den klinischen Studien in Kombination mit FTC/TAF durchweg bestätigt hat.

² 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.“ [11, 12].

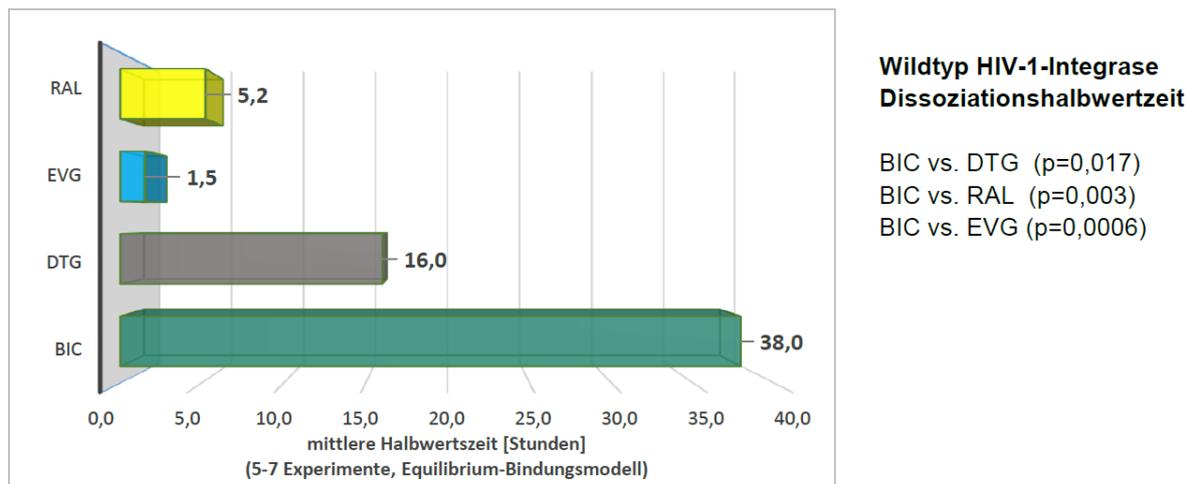


Abbildung 2: Dissoziationshalbwertszeit verfügbarer INI: Wildtyp HIV-1-Integrase-DNA-Komplex

Quelle: Nach [17]

BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, EVG=Elvitegravir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RAL=Raltegravir

Auch die Plasma-Halbwertszeit von BIC ist ausreichend lang und liegt bei komfortablen und Einnahmefehler verzeihenden 17,3 Stunden [1]. Entsprechend der beschriebenen Pharmakokinetik kann die Gabe von BIC nicht nur einmal täglich ungeboostert erfolgen, sondern ermöglicht zudem einen Einnahmespielraum (Forgivingness), das heißt eine gewisse Toleranz gegenüber suboptimaler Adhärenz oder Einnahmefehlern. Damit kann das Risiko der Selektion resistenter Virusmutanten bei unzureichender Suppression des Virus unter antiretroviraler Therapie vermindert werden.

Im Vergleich zu anderen INI weist BIC ein verbessertes, robusteres Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere auf und ist in Isolaten mit INI-Virusmutanten nachweislich wirksamer als RAL, DTG, EVG und Cabotegravir (CAB), dies insbesondere auch in Isolaten mit den INI-assoziierten Resistenzkombinationen, die mit einer High-Level Resistenz gegen die verfügbaren Substanzen aus der Substanzklasse einhergehen [17, 18]. Im Hinblick auf die Zweitgenerations-HIV-1-INI ist BIC in einem breiten Spektrum von Isolaten mit INI-Virusmutanten wirksamer als DTG und DTG wiederum wirksamer als CAB [13]. So zeigt BIC bei 70% der resistenten Viren Wirksamkeit ($\leq 2,5$ -fache Veränderung der mittleren effektiven Konzentration [EC_{50}] im Vergleich zum Wildtypvirus), während dies bei DTG bei 49% der resistenten Viren der Fall ist. EVG und RAL zeigen noch bei 6%, respektive 2% der resistenten Viren Wirksamkeit [19]. Damit ist BIC bei den meisten INI-resistenten Varianten noch wirksam, sogar bei Varianten, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber DTG aufweisen (siehe Abbildung 3) [16, 17, 19].

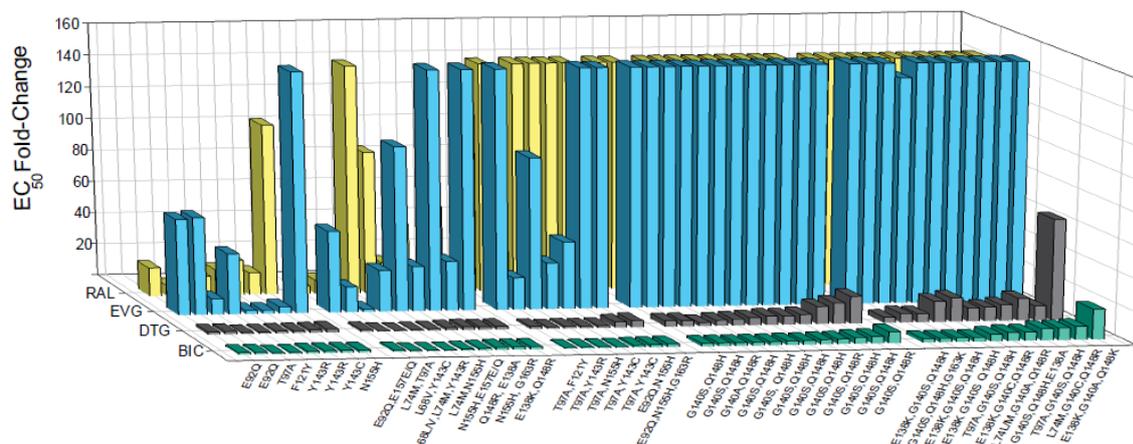


Abbildung 3: Veränderung der mittleren effektiven Hemmkonzentration (EC₅₀-fache Veränderung)

Quelle: [15]

BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, EC₅₀=Mittlere effektive Konzentration, EVG=Elvitegravir, RAL=Raltegravir

Das distinkte Resistenzprofil von BIC bietet somit nicht nur erhebliche Vorteile im Hinblick auf die Kreuzresistenz zwischen RAL und EVG, sondern auch gegenüber DTG, da die Dosierung von DTG bei Vorliegen von INI-assoziierten Resistenzen verdoppelt und DTG somit zweimal täglich eingenommen werden muss.

Des Weiteren zeichnet sich BIC durch ein vorteilhaftes Interaktionsprofil mit wenigen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf, da es über die zwei metabolischen Wege Cytochrom P450 (CYP)3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 abgebaut wird. Im Gegensatz zu anderen INI werden diese Enzyme durch BIC weder gehemmt noch induziert, weshalb BIC mit entsprechenden Inhibitoren oder Stimulanzen von CYP3A4 oder UGT1A1 verabreicht werden kann [16]. Dies ermöglicht beispielsweise die gleichzeitige Anwendung von Metformin ohne jeweilige Dosisanpassung.

Da BIC nicht renal verstoffwechselt wird, sind keine Dosisanpassungen für Patienten mit einer reduzierten Kreatinin-Clearance (CrCl) nötig und BIC/FTC/TAF kann als Fixkombination bei Patienten mit einer CrCl, respektive geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault von ≥ 30 mL/min angewendet werden [1]. Darüber hinaus wird die Adhärenz-relevante Convenience für den Patienten durch Mahlzeiten-unabhängige Einnahme und die Formulierung als Single-Tablet-Regime verbessert.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers 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
Biktarvy [®] wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1). ^b	Nein	21. Juni 2018 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 21. November 2022	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: BIC/FTC/TAF wurde nach der in 2018 erfolgten Zulassung für Erwachsene im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-364), sodass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 2 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg umfasst.</p> <p>AMNOG=Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, BIC=Bictegravir, FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, TAF=Tenofoviralfenamid</p>			

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

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

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 21. November 2022 bestand für das zu bewertende Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: Biktarvy® wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV 1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TVF nachgewiesen worden sein. Die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet wurde am 21. Juni 2018 erteilt.</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung und entsprechender Umformulierung der Indikation erhält dieses Anwendungsgebiet auch die Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen (≥2 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p> <p>FTC=Emtricitabin, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, 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 BIC/FTC/TAF und seiner einzelnen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel 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 Biktarvy® 50/200/25 mg und 30/120/15 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: November 2022.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2022.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva® 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2022.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Truvada® 200/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2021.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Eviplera® 200/25/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juni 2021.
- [6] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild® 150/150/200/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: September 2021.
- [7] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® 150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid). Stand der Information: Oktober 2022.
- [8] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Descovy® 200/10 mg und 200/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: November 2022.
- [9] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Odefsey® 200/25/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: November 2022.
- [10] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza® 800/150/200/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: Mai 2022.
- [11] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten (Cabotegravir). Stand der Information: September 2022.
- [12] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg und 600 mg Depot-Injektionssuspension (Cabotegravir). Stand der Information: September 2022.
- [13] Smith SJ, Zhao XZ, Burke TR, Jr., Hughes SH. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology*. 2018 May 16;15(1):37.
- [14] Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4552-9.
- [15] White K, Cihlar T, Miller MD. Potent Activity of Bictegravir (BIC; GS-9883), a Novel Unboosted HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI), Against Patient Isolates with INSTI-Resistance. Abstract O-01. 14th European Workshop on HIV & Hepatitis. May 25-27. Rome, Italy. 2016.
- [16] Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 May 01;75(1):61-6.
- [17] White K, Niedziela-Majka A, Novikov N, Miller M, Jin H, Lazerwith S, et al. Bictegravir Dissociation Half-life from HIV-1 G140S/Q148H Integrase-DNA Complexes. Poster 497. CROI Seattle, Washington. February 13–16. 2017.
- [18] Oliveira M, Ibanescu RI, Anstett K, Mesplede T, Routy JP, Robbins MA, et al. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir. *Retrovirology*. 2018 Aug 17;15(1):56.

- [19] Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Dec;60(12):7086-97.