

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir (Tivicay)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.01.2021

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	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 2-1: Wirkmechanismus von Dolutegravir (DTG). Eigene Darstellung.	7
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Dolutegravir. Quelle: (15).....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTG	Dolutegravir
EMA	European Medicines Agency
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus 1
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
UGT1A1	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1

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 (ab 2021: J05AJ03)

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung			
16830749	EU/1/13/892/007	5 mg	60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Weitere Darreichungsformen			
12451245	EU/1/13/892/003	10 mg	30 Filmtabletten
PZN nicht beantragt. Diese Packung wird nicht in den Handel gebracht.	EU/1/13/892/004	10 mg	90 Filmtabletten
12451251	EU/1/13/892/005	25 mg	30 Filmtabletten
PZN nicht beantragt. Diese Packung wird nicht in den Handel gebracht.	EU/1/13/892/005	25 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 Arzneimittel Tivicay beinhaltet den Wirkstoff Dolutegravir, welcher zur Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI) zählt. Dolutegravir wird in Kombination mit weiteren Wirkstoffen im Zuge einer antiretroviralen Therapie (ART) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) eingesetzt (1). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Kinder von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre sowie die für diese Population zugelassene Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (2).

Die HIV-Integrase als pharmakologischer Angriffspunkt

Im Verlauf der HIV-Virusreplikation ist die virale Integrase dafür zuständig, das virale Erbgut in die chromosomale Desoxyribonukleinsäure (DNA) der Wirtszelle zu integrieren (1, 3). Dazu katalysiert die Integrase zwei aufeinander folgende Reaktionen. Zuerst hydrolysiert das Enzym die beiden Nukleotide der 3'-Enden der im Zuge der Reversen Transkription entstandenen viralen DNA, wodurch dort reaktive Hydroxylgruppen freigelegt werden. Nachdem die Integrase einen passenden Zielabschnitt auf dem Wirtsgenom identifiziert hat, wird der Strangtransfer durchgeführt. Hierbei werden über die freiliegenden Hydroxylgruppen die Phosphodiester-Verbindungen der Ziel-DNA gelöst und gleichzeitig die virale DNA mit der

chromosomalen DNA verbunden. Die noch freiliegenden 5'-Enden werden im Anschluss durch die Mechanismen der Wirtszelle zur Strangreparatur eingebunden (4, 5).

Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) wie Dolutegravir unterbinden selektiv den zweiten Schritt der Integration, den Strangtransfer (siehe Abbildung 2-1). Dazu binden INSTI an den Komplex aus Integrase und viraler DNA und interagieren dabei mit zwei essentiellen Magnesium-Metallionen-Cofaktoren im aktiven Zentrum des Enzyms und der DNA (1, 6, 7). Dies führt zur Inhibition der katalytischen Aktivität der Integrase.

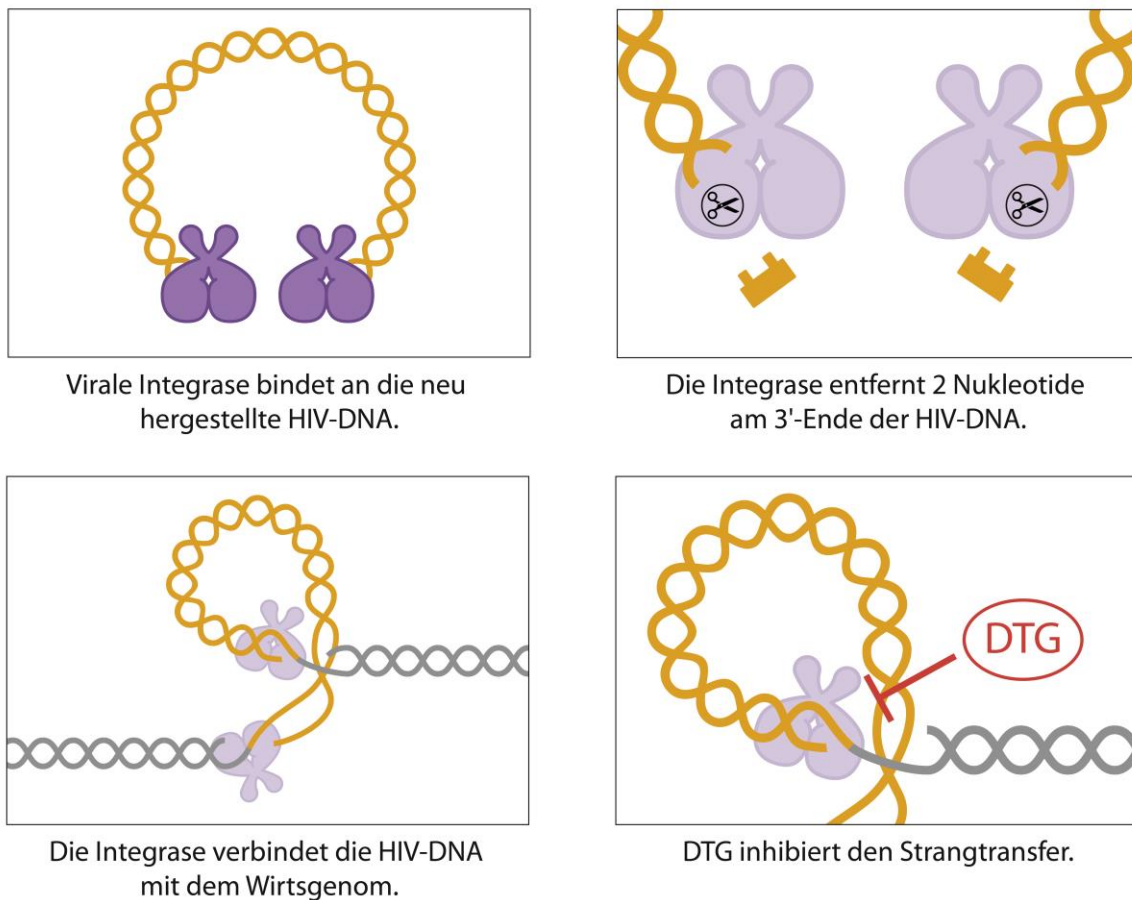


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Dolutegravir (DTG). Eigene Darstellung.

Im Vergleich mit Medikamenten anderer Wirkstoffklassen der ART haben INSTI einige herausragende Eigenschaften. Die virale Integrase bietet einen vorteilhaften pharmakologischen Angriffspunkt für die ART, da sie durch Integration viraler DNA in das Wirtsgenom einen besonders kritischen Schritt des Replikationszyklus katalysiert. Die Hemmung dieses Vorgangs hat zur Folge, dass es nicht zur Erzeugung neuer Virionen kommen kann und keine persistierende Infektion der Wirtszelle erfolgt. Daher sind INSTI besonders potente Wirkstoffe, die innerhalb kurzer Zeit zu einem deutlichen Abfall der HIV-Viruslast im Blut führen. Darüber hinaus gelten sie als gut verträglich. (8, 9)

In Deutschland sind aus der Klasse der INSTI Raltegravir, Elvitegravir, Bictegravir (nur in Kombinationspräparaten) und Dolutegravir zugelassen. Raltegravir und Elvitegravir sind Wirkstoffe der ersten Generation und strukturell ähnlich zueinander aufgebaut (10). Zu den Wirkstoffen der zweiten Generation zählen Bictegravir und Dolutegravir. Sie bieten durch eine verbesserte chemische Struktur einige Vorteile. So zeichnet sich beispielsweise Dolutegravir insbesondere durch eine höhere Resistenzbarriere aus (11). Zudem ist es darüber hinaus besonders effektiv; eine Monotherapie mit Dolutegravir führte zu einem Abfall des HIV-Ribonukleinsäure (RNA)-Spiegels von bis zu $2,46 \log_{10}$ Kopien/ml. Bei einer Monotherapie mit Raltegravir konnte ein Abfall von maximal $2,16 \log_{10}$ Kopien/ml erzielt werden. (12, 13).

Die Strukturformel von Dolutegravir ist in Abbildung 2-2 dargestellt.

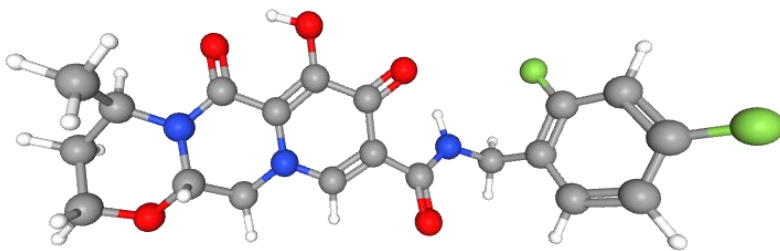


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Dolutegravir. Quelle: (14)

Medizinischer Bedarf

Obwohl in den letzten Jahren die Zahl an hochwirksamen und weitestgehend gut verträglichen ART angestiegen ist, ist eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren im einzelnen Patienten noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-Infizierte. Die Behandlung von HIV-Infektionen im pädiatrischen Bereich ist hierbei mit besonderen Herausforderungen verbunden. Säuglinge und Kleinkinder erfahren meist einen deutlich aggressiveren Verlauf als Erwachsene, der durch eine höhere Viruslast gekennzeichnet ist (15). An eine ART für Patienten dieser Altersgruppe stellen sich neben einer hohen antiretroviralen Effektivität weitere besondere Anforderungen, etwa hinsichtlich der Darreichung, Verträglichkeit und Resistenzentwicklung. ART-Regime für Erwachsene werden jedoch nur selten auch an Säuglingen und Kindern hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit untersucht und nicht immer in kindgerechten Darreichungsformen entwickelt, die in Abhängigkeit von Gewicht und Alter verordnet werden können. In Folge dessen ist nur eine begrenzte Auswahl an HIV-Medikamenten für diese Altersgruppe verfügbar, sodass ein hoher ungedeckter Bedarf an antiretroviralen Medikamenten für diese vulnerable Patientengruppe besteht (16, 17). Mit der Entwicklung einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen von Dolutegravir hat ViiV Healthcare dieses hochwirksame antiretrovirale Medikament weltweit für Kinder aller Alters- und Gewichtsgruppen zugänglich gemacht.

Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Dolutegravir unterscheidet sich in seinen pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften von den anderen Wirkstoffen, die für Kinder ab 4 Wochen zugelassen sind und bringt für diese Altersgruppe einige entscheidende Vorzüge mit.

Besonders vorteilhaft wirkt sich die Darreichung von Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aus. Diese wird in Wasser zu einer Suspension aufgelöst, wodurch sie für Kinder leichter einzunehmen ist, gewichtsabhängig dosiert werden kann und somit den besonderen Anforderungen an ein Kinderarzneimittel gerecht wird. Durch diese altersgerechte Applikation kann außerdem eine hohe Adhärenz erreicht werden, die sich wiederum positiv auf den Therapieerfolg auswirkt.

Hinzu kommt, dass Dolutegravir im Gegensatz zu den Nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) Efavirenz und Etravirin unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann, was die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern weiter vereinfacht (1, 18, 19). Ebenfalls vorteilhaft für die Applikation bei pädiatrischen Patienten wirkt sich aus, dass Dolutegravir nur einmal täglich eingenommen werden muss (1).

Für die ART spielt das Interaktionspotential der eingesetzten Wirkstoffe eine wichtige Rolle. So sind einige Substanzen nur zusammen mit potenten Inhibitoren („Booster“) von Cytochrom P450 (CYP) und/oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1 (UGT1A1) zugelassen (alle relevanten Protease-Inhibitoren (PI) und der NNRTI Etravirin). Darüber hinaus gibt es antiretrovirale Arzneimittel, die relevante CYP- oder UGT1A1-Induktoren sind, wie z. B. die NNRTI Efavirenz, Nevirapin und Etravirin sowie die PI Darunavir, Fosamprenavir und Tipranavir (8). Verglichen mit diesen Wirkstoffen hat Dolutegravir ein niedriges pharmakologisches Interaktionspotential (1, 20). Die Gabe eines Boosters ist daher nicht notwendig. Dies stellt einen weiteren bedeutsamen Patientenvorteil dar, da besonders Säuglinge und Kleinkinder von einer substanzsparenden ART profitieren. Auch mögliche Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen, die schlimmstenfalls zu Therapieversagen mit Resistenzentwicklung führen könnten, werden durch die niedrige Interaktion von Dolutegravir mit anderen Molekülen vermieden (20). Für eine erfolgreiche lebenslange Therapie ist dies von entscheidender Bedeutung.

Dolutegravir weist eine hohe Resistenzbarriere auf. In fünf durchgeführten Phase-II/III-Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten wurden unter Dolutegravir in Kombination mit zwei nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine neuen INI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen selektiert (21–25). Bei vorbehandelten erwachsenen Patienten, die zuvor noch nicht mit einem INI behandelt worden waren, wurden im Zuge einer randomisierten Studie signifikant weniger INI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert als im Vergleichsarm mit Raltegravir (26). Die Ursache für die beobachtete hohe Resistenzbarriere ist vermutlich multifaktoriell. Es ist davon auszugehen, dass hier verschiedene Eigenschaften des virologischen und pharmakologischen Profils von Dolutegravir wie Induktion eines schnellen Abfalls der Viruslast (27), die lange Serum-Halbwertszeit (13) und eine lange Bindungsdauer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

an den Integrase-DNA-Komplex (28) eine beträchtliche Rolle spielen. Gerade bei Säuglingen und Kleinkindern ist ein Vermeiden von Resistenzmutationen ausschlaggebend für einen anhaltenden Therapieerfolg, insbesondere hinsichtlich einer lebenslangen Behandlung.

Vorliegende Evidenz

Die hohe antiretrovirale Wirksamkeit von Dolutegravir sowie die Vorteile des Wirkstoffs in Bezug auf Resistenzentwicklung und Arzneimittel-Interaktionen sind durch klinische Studien bei Erwachsenen belegt. In fünf Phase-III/IIIB-Studien konnte sowohl eine überlegene Wirksamkeit bei nicht-vorbehandelten (23–25, 29, 30) und vorbehandelten Patienten (26, 31) gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten sich nur wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil (32). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde Dolutegravir bereits ein Zusatznutzen zugesprochen, zum einen im Rahmen einer Kombinationstherapie mit zwei NRTI und zum anderen als Festkombination Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir (33, 34).

Gemäß der *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* der European Medicines Agency (EMA) (35) und der *ICH E11 (R11) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population* (36) sind Nachweise der antiretroviralen Wirksamkeit von HIV-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen für die Zulassung nicht gefordert, wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Ziel dieser Empfehlungen ist es, verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Forschungsarbeiten zu entwickeln, ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe dabei zusätzlichen klinischen Prüfungen zu unterziehen. Die EMA hat durch die Zulassungserweiterung von Dolutegravir für Kinder ab 6 Jahren sowie auch für die hier relevante Zulassungserweiterung auf Kinder im Alter von 4 Wochen bis < 6 Jahren die Übertragbarkeit dieser vorliegenden Evidenz auf pädiatrische Populationen anerkannt, da pharmakokinetische Untersuchungen belegen, dass mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Säuglingen und Kleinkindern eine vergleichbare Wirkstoffexposition erreicht wird wie mit Dolutegravir als Filmtablette bei Erwachsenen, womit eine vergleichbare Wirksamkeit gewährleistet ist (2, 37–39).

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, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen.*	nein	11.01.2021	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>*Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Wirkstärke 5 mg. Dolutegravir (Tivicay) als Filmtablette in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 50 mg ist zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 14 kg (1).</p> <p>Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf die Altersgruppe ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).</p>			

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Tivicay 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
Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen.*	16. Januar 2014 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 23. Februar 2017
<p>*Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation. Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Filmtablette in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 50 mg und ist vom G-BA bereits bewertet worden (33, 40).</p> <p>Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf die Altersgruppe ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).</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.

Die in Tabelle 2-4 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Tivicay entnommen (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die grundlegenden Informationen zum Wirkmechanismus und dem ATC-Code von Dolutegravir wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen. Weitere Informationen zum genaueren Wirkmechanismus der INSTI, zur ART und den gängigen Wirkstoffklassen wurden aus 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay: Stand: Januar 2021.
2. European Medicines Agency. EPAR Tivicay, 2021.
3. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *J Biol Chem* 2019; 294(41):15137–57 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467082>.
4. Hare S, Smith SJ, Métifiot M, Jaxa-Chamiec A, Pommier Y, Hughes SH et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Mol Pharmacol* 2011; 80(4):565–72. doi: 10.1124/mol.111.073189.
5. Li X, Krishnan L, Cherepanov P, Engelman A. Structural biology of retroviral DNA integration. *Virology* 2011; 411(2):194–205. doi: 10.1016/j.virol.2010.12.008.
6. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161.
7. Grobler JA, Stillmock K, Hu B, Witmer M, Felock P, Espeseth AS et al. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(10):6661–6. doi: 10.1073/pnas.092056199.
8. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(3):371–402. doi: 10.1016/j.idc.2014.06.001.
9. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009; 48(7):931–9. doi: 10.1086/597290.
10. De Anda F, Hightower KE, Nolte RT, Hattori K, Yoshinaga T, Kawasuji T et al. Dolutegravir interactions with HIV-1 integrase-DNA: structural rationale for drug resistance and dissociation kinetics. *PLoS ONE* 2013; 8(10):e77448. doi: 10.1371/journal.pone.0077448.
11. Wainberg MA, Han Y-S, Mesplède T. Might dolutegravir be part of a functional cure for HIV? *Canadian Journal of Microbiology* 2016; 62(5):375–82. doi: 10.1139/cjm-2015-0725.
12. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen B-Y, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(5):509–15. doi: 10.1097/QAI.0b013e31802b4956.
13. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011; 25(14):1737–45. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a1dd9.
14. PubChem. Compound Summary Dolutegravir [Zuletzt geprüft am 04.09.2020]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54726191>.

15. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
16. Cotton MF, Holgate S, Nelson A, Rabie H, Wedderburn C, Mirochnick M. The last and first frontier--emerging challenges for HIV treatment and prevention in the first week of life with emphasis on premature and low birth weight infants. *J Int AIDS Soc* 2015; 18(Suppl 6):20271. doi: 10.7448/IAS.18.7.20271.
17. DNDi, Drugs for Neglected Diseases. Ending the neglect of paediatric HIV 2019 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/11/DNDi_PaediatricHIV_2019.pdf.
18. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation INTELENCE 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten: Stand April 2020 [Zuletzt geprüft am 11.12.2020]. Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0046.pdf?tracked>.
19. Teva B.V. Fachinformation Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Stand September 2019 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Efavirenz%20Teva%20600%20mg%20Filmtabletten%20-%203.pdf?pzn=6990133>.
20. Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, Tracey H, Humphreys JE, Kanaoka E et al. 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 Metab Dispos* 2013; 41(2):353–61. doi: 10.1124/dmd.112.048918.
21. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013; 27(11):1771–8. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283612419.
22. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13(11):927–35. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70257-3.
23. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369(19):1807–18. doi: 10.1056/NEJMoa1215541.
24. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet* 2014; 383(9936):2222–31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2.
25. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority,

- phase 3b study. *The Lancet HIV* 2017; 4(12):e536-e546. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30095-4.
26. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet* 2013; 382(9893):700–8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
27. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2012; 12(2):111–8. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70290-0.
28. 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; 55(10):4552–9. doi: 10.1128/AAC.00157-11.
29. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19490. doi: 10.7448/IAS.17.4.19490.
30. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70(5):515–9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000790.
31. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2019; 19(3):253–64. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30036-2.
32. Lopes S, O'Day K, Meyer K, van Stiphout J, Punekar Y, Radford M et al. Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(3):270–8. doi: 10.1002/pds.4928.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 07. August 2014; 2014 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015 [Zuletzt geprüft am 31.08.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf.
35. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection; 2016 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf.
36. European Medicines Agency. ICH E11(R1) guideline on clinical trial investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5 2018 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ceic.pt/documents/20727/20839/ICH+E11%28R1%29+guideline+on+clinical+investigation+of+medicinal+products+in+the+pediatric+population/539989ee-3782-4093-a90e-fd3241c59e6a>.
37. Waalewijn H. Pharmacokinetics of dolutegravir 5mg dispersible tablets in children weighing 6 to < 20kg dosed using WHO weight bands; Abstract WEAB0401LB; IAS 2019 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4782>.
38. Bollen PDJ, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. *The Lancet HIV* 2020; 7(8):e533-e544. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30189-2.
39. European Medicines Agency. Tivicay EPAR Extension, 15 Dezember 2016 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tivicay-h-c-002753-x-0018-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Behandlung ab 6 Jahren). 21. September 2017; 2017 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3055/2017-09-21_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-277_BAnz.pdf.