

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dolutegravir (Tivicay)*

ViiV Healthcare GmbH

## **Modul 2**

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung  
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus  
(HIV) bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis  
< 18 Jahre*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Dolutegravir (DTG). Eigene Darstellung. ....	7
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Dolutegravir. Quelle: (16).....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DTG	Dolutegravir
EMA	European Medicines Agency
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus 1
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Dolutegravir</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tivicay</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>J05AJ03</b>

*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
12451245	EU/1/13/892/003	10 mg	30 Filmtabletten
12451251	EU/1/13/892/005	25 mg	30 Filmtabletten
16830749	EU/1/13/892/007	5 mg	60 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
PZN nicht beantragt. Diese Packung wird nicht in den Handel gebracht.	EU/1/13/892/004	10 mg	90 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-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) 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, 2). Das vorliegende Dossier wird zu einer erneuten Nutzenbewertung gemäß Beschluss des G-BA vom 20. August 2020 vorgelegt (3, 4) und bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen im Alter ab 6 bis < 18 Jahre.

#### Die HIV-Integrase als pharmakologischer Angriffspunkt

Im Verlauf der HIV-Virusreplikation ist die virale Integrase dafür zuständig, das virale Erbgut in die chromosomale Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) der Wirtszelle zu integrieren (1, 2, 5). 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, gleichzeitig wird die

virale DNA mit der chromosomalen DNA verbunden. Die noch freiliegenden 5'-Enden werden im Anschluss durch die Mechanismen der Wirtszelle zur Strangreparatur eingebunden (6, 7). 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 (2, 8, 9). Dies führt zur Inhibition der katalytischen Aktivität der Integrase.

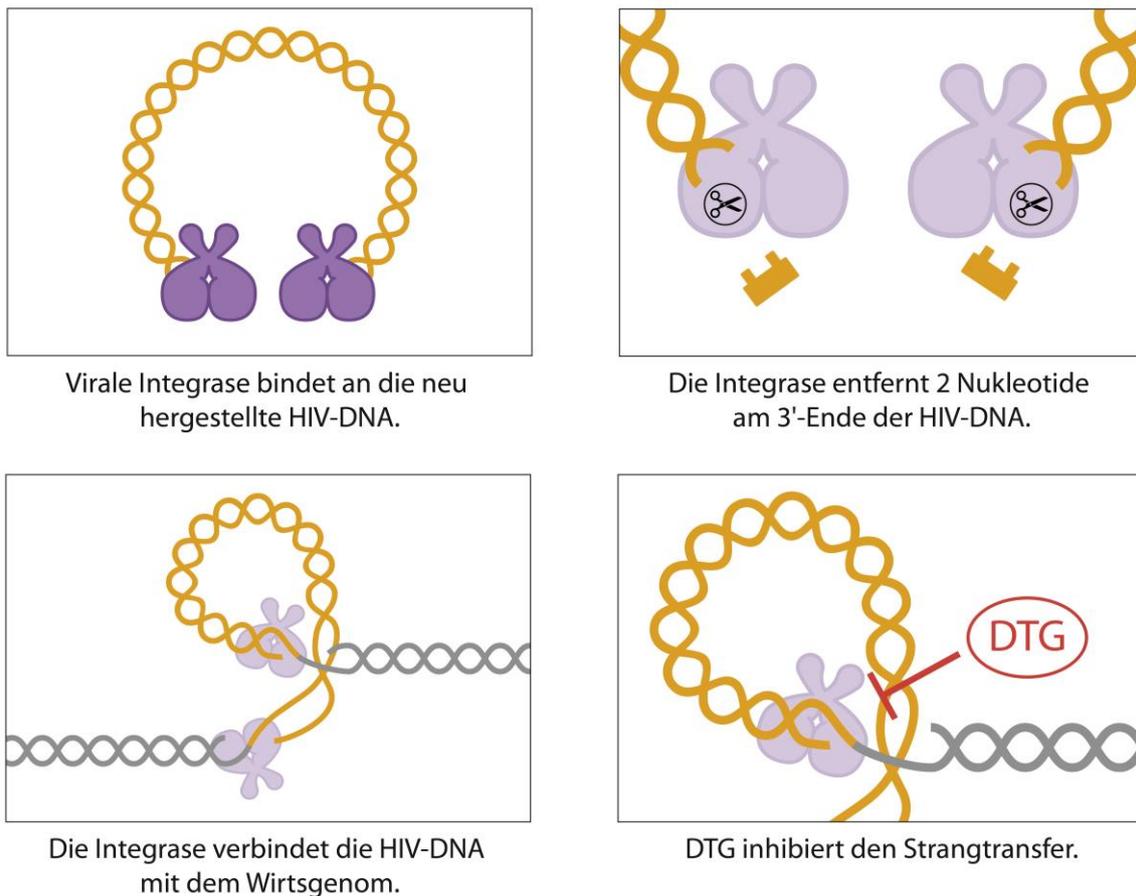


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Dolutegravir (DTG). Eigene Darstellung.

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 keine reproduktive Infektion der Wirtszelle stattfindet. 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 (10, 11).

In Deutschland sind aus der Klasse der INSTI Raltegravir, Elvitegravir (nur in Kombinationspräparaten), Bictegravir (nur in Kombinationspräparaten) und Dolutegravir zugelassen. Raltegravir und Elvitegravir sind Wirkstoffe der ersten Generation und strukturell ähnlich zueinander aufgebaut (12). Zu den Wirkstoffen der zweiten Generation zählen Bictegravir und Dolutegravir. Sie bieten durch eine verbesserte chemische Struktur unter anderem den Vorteil einer höheren Resistenzbarriere im Vergleich zu den Präparaten der ersten Generation (13). Durch seine Charakteristika ist Dolutegravir besonders effektiv; eine 10-Tage-Monotherapie mit Dolutegravir führte zu einem Abfall der Viruslast um 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. (14, 15).

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

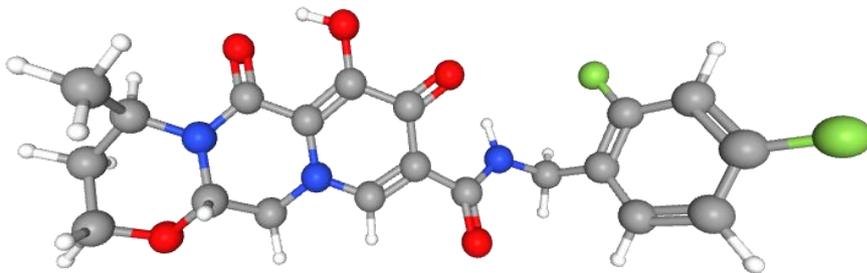


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Dolutegravir. Quelle: (16)

### 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 in den einzelnen infizierten Personen noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-1-Infizierte. Eine hohe Adhärenz ist deswegen für den langfristigen Erfolg einer antiretroviralen Therapie wesentlich; gerade bei Kindern und Jugendlichen können Aspekte wie Darreichungsform, Geschmack, Tablettengröße und Einnahmemodalitäten für die Adhärenz relevant sein.

Die Behandlung von HIV-1-Infektionen ist mit besonderen Herausforderungen verbunden: Die Therapie muss neben einer hohen antiretroviralen Effektivität auch gut verträglich sein und über eine hohe Resistenzbarriere verfügen. ART-Regime für Erwachsene werden jedoch nicht immer auch an Kindern und Jugendlichen hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit untersucht, sodass nicht alle Wirkstoffe, die für Erwachsene verfügbar sind, auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden können.

Für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patient\*innen stehen in Deutschland grundsätzlich eine Reihe von verschiedenen Wirkstoffen aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung. Die zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre verfügbare Auswahl ist jedoch im Vergleich zu Erwachsenen eingeschränkt, sodass ein Bedarf an weiteren effektiven, gut verträglichen antiretroviralen Medikamenten für diese Patient\*innen besteht.

### **Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften**

Dolutegravir unterscheidet sich in seinen pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften von den anderen Wirkstoffen, die für Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre zugelassen sind, und bringt einige entscheidende Vorzüge mit.

Für die ART spielt das pharmakologische Interaktionspotential der eingesetzten Wirkstoffe eine wichtige Rolle. Einige Substanzen sind nur zusammen mit potenten Inhibitoren („Booster“) von Cytochrom P450 (CYP) zugelassen, da sonst keine ausreichende Plasmahalbwertszeit erreicht werden kann (alle relevanten Protease-Inhibitoren (PI) und der INSTI Elvitegravir). Die Gabe eines Boosters ist bei einer Dolutegravir-basierten ART nicht notwendig, da sich der Wirkstoff durch eine besonders lange Halbwertszeit auszeichnet und therapeutisch wirksame Konzentrationen damit länger aufrechterhalten werden können (15). Dies stellt einen bedeutsamen Patientenvorteil dar, da Kinder und Jugendliche besonders von einer substanzsparenden ART profitieren.

Ein pharmakologisch wichtiger Aspekt ist die Wirkung des antiviralen Medikaments selbst auf Metabolisierungs-Enzyme wie CYP oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT), was sich direkt auf Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auswirken kann. Dolutegravir wird in erster Linie über UGT1A1 metabolisiert und nur in geringem Maße über CYP3A4. *In vitro* zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung der Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1. Außerdem bewirkte Dolutegravir *in vitro* keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 (1, 2). Somit unterscheidet sich das pharmakologische Profil von Dolutegravir deutlich von anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die relevante CYP-Inhibitoren bzw. -Induktoren sind, wie z. B. die NNRTI Efavirenz, Nevirapin und Etravirin sowie die PI Darunavir, Fosamprenavir und Tipranavir (10, 17). Verglichen mit diesen Wirkstoffen hat Dolutegravir ein niedriges pharmakologisches Interaktionspotential (1, 2, 18). Auch mögliche Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen, die durch die Erniedrigung des Wirkstoffspiegels schlimmstenfalls zu Therapieversagen mit Resistenzentwicklung führen könnten, werden durch das geringe Interaktionspotential von Dolutegravir mit anderen Molekülen vermieden (18). 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 Patient\*innen wurden unter Dolutegravir in Kombination mit zwei nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine neuen INSTI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen selektiert (19–23). Bei vorbehandelten erwachsenen Patient\*innen,

die zuvor noch nicht mit einem INSTI behandelt worden waren, wurden im Zuge der randomisierten, kontrollierten Studie (randomised controlled trial, RCT) SAILING signifikant weniger INSTI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert als im Vergleichsarm mit Raltegravir (24). Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der RCT ODYSSEY konnten die hohe Resistenzbarriere von Dolutegravir auch in therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 14 kg bestätigen (25). Die Ursache für die beobachtete hohe Resistenzbarriere ist vermutlich multifaktoriell. Es ist davon auszugehen, dass hier verschiedene pharmakologische Eigenschaften von Dolutegravir wie Induktion eines schnellen Abfalls der Viruslast (26), die lange Serum-Halbwertszeit (15) und eine lange Bindungsdauer an den Integrase–DNA-Komplex (27) wesentlich sind. Gerade bei pädiatrischen Patient\*innen ist ein Vermeiden von Resistenzmutationen ausschlaggebend für einen anhaltenden Therapieerfolg, insbesondere hinsichtlich einer lebenslangen Behandlung.

Hinzu kommt, dass Dolutegravir im Gegensatz zu den NNRTI Rilpivirin und Etravirin unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann, was die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen weiter vereinfacht (2, 28, 29). Ebenfalls vorteilig für die Applikation bei pädiatrischen Patient\*innen ist, dass Dolutegravir – anders als beispielsweise Raltegravir – nur einmal täglich eingenommen werden muss (1, 2, 30–32). Dolutegravir ist auch in der Darreichungsform als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar, die besonders für Säuglinge und Kinder entwickelt wurde (2).

## 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 <sup>a</sup>
<u>Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg</u> <u>Filmtabletten</u> 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.*	nein	16. Januar 2014  Erweiterung des Anwendungsgebietes: 23. Februar 2017	A
<u>Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</u> 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. Januar 2021	
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. *Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation (1). Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Filmtablette in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg und 50 mg. ** Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation (2). Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir (Tivicay) als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Wirkstärke 5 mg. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre.			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Dolutegravir (Tivicay) entnommen (1, 2).

### 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
Nicht zutreffend	

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 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 Primär- und 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.

1. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023278>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des G-BA über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir. 20. August 2020; 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4435/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_Veranlassung-erneute-NB.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4435/2020-08-20_AM-RL-XII_Dolutegravir_Veranlassung-erneute-NB.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung des Beschlusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dolutegravir, 2. Dezember 2021; 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5162/2021-12-02\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir-Aenderung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5162/2021-12-02_AM-RL-XII_Dolutegravir-Aenderung.pdf).
5. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *J Biol Chem* 2019; 294(41):15137–57. doi: 10.1074/jbc.REV119.006901.
6. 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.
7. 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.
8. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161.
9. 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.

10. 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.
11. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009; 48(7):931–9. doi: 10.1086/597290.
12. 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.
13. 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.
14. 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-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(5):509–15. doi: 10.1097/QAI.0b013e31802b4956.
15. 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.
16. PubChem. Compound Summary Dolutegravir; 2022 [Zuletzt geprüft am 01.02.2022]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54726191>.
17. Atta MG, Seigneux S de, Lucas GM. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(3):435–44. doi: 10.2215/CJN.02240218.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. 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* 2013; 382(9893):700–8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
25. Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(27):2531–43. doi: 10.1056/NEJMoa2108793.
26. 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-naive 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.
27. 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.
28. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation INTELENCE 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten: Stand: April 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014536>.
29. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten: Stand: Dezember 2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
30. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation ISENTRESS 100 mg Kautabletten, ISENTRESS 25 mg Kautabletten: Stand: Oktober 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014420>.
31. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation ISENTRESS 400 mg Filmtabletten: Stand: Oktober 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010718>.

32. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation ISENTRESS 600 mg Filmtabletten: Stand: Oktober 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021642>.