

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

*Dolutegravir (Tivicay)*

ViiV Healthcare GmbH

**Modul 4 A**

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung  
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus  
(HIV) bei Kindern im Alter von  $\geq 4$  Wochen  
bis  $< 6$  Jahren.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik .....	20
4.2.1 Fragestellung .....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	40
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	49
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	54
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	58
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	61

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	61
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	61
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	61
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	62
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	62
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	62
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	65
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	65
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	66
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	67
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	69
4.3.2.2.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	70
4.3.2.2.1.5	Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	73
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	73
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	74
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	74
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	75
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	75
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	75
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	77
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	79
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	80
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	82
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	82
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	91
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen.....	92
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Morbidität: Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen .....	94
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Morbidität: CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl – weitere Untersuchungen...	99
4.3.2.3.3.4	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen...	105
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	120
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	122
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	122

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	123
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	127
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	129
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	129
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	129
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	129
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	129
4.6	Referenzliste.....	131
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>134</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>144</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>147</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>159</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....</b>		<b>262</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>275</b>
<b>Anhang 4-G : Zusätzliche Daten.....</b>		<b>296</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens .....	15
Tabelle 4-2: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse.....	18
Tabelle 4-3: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie.....	21
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens .....	23
Tabelle 4-5: Berichtete patientenrelevante Endpunkte der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 .....	34
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	60
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	60

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	62
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	63
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	64
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	64
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-30: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	72
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	73
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	73
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	74
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	83
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen .....	85

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen (für die Nutzenbewertung relevante Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	92
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Morbidität: Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	95
Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093, Datenschnitt 14.02.2019, mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	297
Tabelle 4-51: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093, Datenschnitt 12.12.2019, mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	97
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Morbidität: CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für Morbidität: CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-54: Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-55: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline, deskriptive Analyse“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	102
Tabelle 4-57: Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-58: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, deskriptive Analyse“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Überblick“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Überblick“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-SOC“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-PT“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	114
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-SOC“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-PT“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	117

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad $\geq 3$ ) nach MedDRA-SOC“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad $\geq 3$ ) nach MedDRA-PT“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-77: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse.....	125
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	128
Tabelle 4-79: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT .....	135
Tabelle 4-80: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT.....	136
Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT .....	137
Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	138
Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - nicht randomisierte vergleichende Studien .....	139
Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - nicht randomisierte vergleichende Studien .....	140
Tabelle 4-85: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – weitere Untersuchungen	141
Tabelle 4-86: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – weitere Untersuchungen..	142
Tabelle 4-87: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – weitere Untersuchungen .....	143
Tabelle 4-88: Suche in clinicaltrials.gov - RCT.....	144
Tabelle 4-89: Suche in EU-CTR - RCT.....	144
Tabelle 4-90: Suche in WHO ICTRP - RCT.....	145
Tabelle 4-91: Suche in clinicaltrials.gov - nicht randomisierte vergleichende Studien.....	145
Tabelle 4-92: Suche in EU-CTR – RCT - nicht randomisierte vergleichende Studien .....	145
Tabelle 4-93: Suche in WHO ICTRP - nicht randomisierte vergleichende Studien.....	146
Tabelle 4-94: Suche in clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-95: Suche in EU-CTR – RCT – weitere Untersuchungen .....	146
Tabelle 4-96: Suche in WHO ICTRP- weitere Untersuchungen .....	146
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMPAACT P1093.....	263
Tabelle 4-98: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY WB-PK1/2..	269
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPAACT P1093 .....	276

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY WB-PK 1/2.....	283
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Überblick“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	302
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	302
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	307
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad $\geq 3$ ) nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad $\geq 3$ ) nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	58
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Abbildung 6: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	96
Abbildung 7: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (ANCOVA)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	101
Abbildung 8: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (ANCOVA)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	103
Abbildung 9: Flow Chart zur Studie IMPAACT P1093 .....	268
Abbildung 10: Flow Chart zur Studie ODYSSEY WB-PK1/2.....	273
Abbildung 11: Patientengruppierungen in der Studie ODYSSEY WB-PK1/2.....	274

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANCOVA	Analysis of Covariance, Kovarianzanalyse
ART	Antiretrovirale Therapie
bPI	geboosterter Proteaseinhibitor
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D4T	Stavudin
DAIDS	Division of AIDS
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DTG	Dolutegravir
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
ERC	Endpunkt-Begutachtungskomitee
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus 1
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, Immunrestitutions-Syndrom

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ISS	Investigator Sponsored Study
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LPV	Lopinavir
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten
MMRM	Mixed effect Model for Repeated Measurements
MSDF	Missing, Switch or Discontinuation = Failure
MTC	Mixed Treatment Comparison
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomised Controlled Trial, Randomisierte kontrollierte Studie
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
ZDV	Zidovudin
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### **Fragestellung**

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) ist Ursache des erworbenen Immunschwächesyndroms (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS), das unbehandelt zum Tod führt (1). Dolutegravir wird in Kombination mit weiteren Wirkstoffen im Zuge einer antiretroviralen Therapie (ART) zur Behandlung der HIV-1-Infektion eingesetzt (2). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre und einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Säuglinge und Kinder in dieser Altersgruppe erfahren meist einen deutlich aggressiveren Verlauf der HIV-1-Infektion als Erwachsene, der durch eine höhere Viruslast gekennzeichnet ist (1). Jedoch ist die Auswahl an Wirkstoffen für diese pädiatrische Population stark eingeschränkt, denn nur wenige moderne ART-Medikamente erfüllen die Voraussetzungen für den Einsatz als Kinderarzneimittel oder sind für diese Altersgruppe zugelassen. Für Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre besteht daher ein dringender Bedarf an antiretroviralen Wirkstoffen, die eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, geringes Wechselwirkungspotential sowie eine hohe Resistenzbarriere aufweisen und gleichzeitig kindgerecht angewandt werden können.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dolutegravir bezüglich patientenrelevanter Effekte darzustellen und zu bewerten. Dazu werden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse vorgelegt.

### **Datenquellen**

Zur Informationsbeschaffung wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Darüber hinaus wurden Recherchen in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) über die jeweilige Web-Oberfläche vorgenommen, ergänzt um eine Suche in der Datenbank „Clinical Trials“ der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Auch die Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde nach geeigneten Daten durchsucht. Relevante Studien wurden anhand der in Tabelle 4-1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die zulassungsrelevanten Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 wurden als für die Nutzenbewertung von Bedeutung identifiziert.

Bei IMPAACT P1093 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von

$\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Hintergrundtherapie.

Die ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Substudie der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ODYSSEY, welche als multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase II/III die Wirksamkeit und Sicherheit einer Dolutegravir-basierten ART im Vergleich zum Therapiestandard bei Kindern und Jugendlichen  $< 18$  Jahre zur Behandlung der HIV-1-Infektion untersucht.

Die ODYSSEY-Studie wurde von der PENTA-Stiftung als große randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der DTG-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) bei Kindern, die mit der Erstlinientherapie beginnen oder zur Zweitlinientherapie wechseln, zu untersuchen.

Um die Pharmakokinetik-Daten von IMPAACT P1093 (Zulassungsstudie) im Rahmen des Zulassungsantrags zu ergänzen und die Dosierungsempfehlungen anzupassen, erhielt ViiV Healthcare von der PENTA-Stiftung die Erlaubnis, vertrauliche Daten aus zwei gewichtsbandbasierten Pharmakokinetik-Substudien (ODYSSEY WB-PK1/2), die in die laufende ODYSSEY-Studie eingeschlossen wurden, für regulatorische Zwecke zu verwenden.

ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit.

Nur die Daten aus der Pharmakokinetik-Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 sind zugänglich und werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 diente der Untersuchung von Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit einer Dolutegravir-basierten ART bei Kindern und Jugendlichen  $< 18$  Jahre und  $\geq 3$  kg, die zur Behandlung der HIV-1-Infektion mit einer Erstlinien-ART beginnen (therapienaiv) oder auf eine Zweitlinien-ART wechseln (therapieerfahren).

Für die Nutzenbewertung relevant ist jeweils die Patientenpopulation im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre, die gemäß Fachinformation mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt wurde. Die Daten für diese Patientenpopulation werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3).

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

Suche nach RCT	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	Suche nach weiteren Untersuchungen
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 1: Patientenpopulation</b>		
Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis $< 6$ Jahre		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 2: Intervention</b>		

Suche nach RCT	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	Suche nach weiteren Untersuchungen
Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 3: Vergleichstherapie</b>		
a) Für therapie-naive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren: Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir/Ritonavir oder</li> <li>• Raltegravir oder</li> <li>• Nevirapin</li> </ul> b) Für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren: Patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe		Keine Einschränkung
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 4: Endpunkte</b>		
Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Nutzendimensionen berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 5: Studientyp</b>		
RCT	Nicht randomisierte vergleichende Studie	Keine Einschränkung
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 6: Studiendauer</b>		
mindestens 48 Wochen		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 7: Publikationstyp</b>		
Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 8: Sprache</b>		
Deutsch oder Englisch		
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagekraft der Nachweise wurde entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA bewertet (3). Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der verfügbaren Unterlagen (Studienprotokolle, statistische Analysepläne, Studienberichte, im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierte Quellen) durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Die beiden in diesem Nutzendossier dargestellten Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 sind einarmige Studien. Deswegen wurden Design und Methodik dieser beiden Studien anhand der Items 1 – 13 des für solche Studien geeigneten STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)-Statements dargestellt (4). Eine ausführliche Darstellung der Studien findet sich in Anhang 4-E.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für die Behandlung von Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren dargestellt.

Die vorgelegten Daten bestätigen die Wirksamkeit von Dolutegravir zur Behandlung von HIV-1-Infektionen in dieser Altersgruppe. So zeigen die Daten der Studie IMPAACT P1093 ein virologisches Ansprechen (definiert als Erreichen einer Viruslast von  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/mL) bei 64,3 % der Studienteilnehmer nach einer Behandlung mit Dolutegravir über einen Zeitraum von 48 Wochen. Dies kann bei Säuglingen und Kleinkindern angesichts des meist aggressiven Verlaufs der HIV-1-Infektion mit hoher Viruslast (1) als guter Wert eingestuft werden. Die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl im Zeitverlauf spiegelt ein immunologisches Ansprechen der Therapie wider: Bei Behandlung mit Dolutegravir zeigte sich nach 48 Wochen gegenüber Baseline ein mittlerer Anstieg im prozentualen Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen von 25,0 % und um 118,33 Zellen/mm<sup>3</sup> in der absoluten Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen. Zusammengenommen zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Dolutegravir in den zentralen Morbiditätspunkten.

Daten zur Sicherheit in der hier relevanten Altersgruppe liegen aus beiden Studien vor. In IMPAACT P1093 wurden bei Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, die jedoch zumeist mild oder moderat waren. Schwerwiegende UE traten bei 11,8 % der Patienten auf, schwere UE (Grad  $\geq 3$  gemäß Division of AIDS (DAIDS)) bei 52,9 %. Es ereigneten sich keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Bei einem Patienten trat ein UE auf, welches zum Tode führte, aber wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 traten insgesamt bei 31 % der Patienten UE auf, schwerwiegende UE ereigneten sich bei 13 % der Patienten, schwere UE (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ) bei 31 %. Es ereigneten sich keine UE, die zum Behandlungsabbruch oder zum Tode führten. Entsprechend belegen die vorliegenden Daten eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil für Dolutegravir zur Behandlung von Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren.

Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 zusammen.

Tabelle 4-2: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse

Endpunkt	Ergebnisse IMPAACT P1093 <sup>a</sup> Dolutegravir		Ergebnisse ODYSSEY WB-PK1/2 <sup>b</sup> Dolutegravir	
	N	Ergebnis	N	Ergebnis
<b>Mortalität</b>				
<i>Siehe unerwünschte Ereignisse</i>				
<b>Morbidität</b>				
<b>Virologisches Ansprechen:</b> Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 48), <i>n (%)</i>	51	27/42 (64,3)	Nicht erhoben	
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl:</b> Absolute Veränderung (Zellen/mm <sup>3</sup> ) gegenüber Baseline im Zeitverlauf (MMRM), <i>LS-MW (SE)</i>	51	118,33 (88,45)		
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl:</b> Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (MMRM), <i>LS-MW (SE)</i>	51	25,0 (0,049)		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>				
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>				
Jegliche UE, <i>n (%)</i>	51	51 (100,0)	16	5 (31,3) <sup>c</sup>
Schwerwiegende UE, <i>n (%)</i>	51	6 (11,8)	16	2 (12,5) <sup>c</sup>
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)	51	27 (52,9)	16	5 (31,3)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten, <i>n (%)</i>	51	Es traten keine Ereignisse auf	16	Es traten keine Ereignisse auf
UE, die zum Tode führten, <i>n (%)</i>	51	1 (2,0) <sup>d</sup>	16	Es traten keine Ereignisse auf
a: Datenschnitt 12.12.2019 (neuester Datenschnitt) b: Datenschnitt 28.02.2019 c: UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4 d: eingestuft als „wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; CD4: Cluster of Differentiation 4; DAIDS: Division of AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome); HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); PK: Pharmakokinetik; RNA: Ribonukleinsäure; SE: Standardfehler (Standard Error); UE: Unerwünschte Ereignisse; WB: Weight Band;				

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren besteht trotz der derzeit verfügbaren ART-Medikamente noch immer ein dringender Bedarf an modernen antiretroviralen Wirkstoffen, die kindgerecht angewandt werden können. Der Zweit-

Generations-Integrase-Inhibitor Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, eine gute Verträglichkeit, ein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Die altersgerechte Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen eignet sich besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Patienten dieser Altersklasse. Diese neuartige Formulierung entspricht allen Kriterien einer kindgerechten Darreichungsform laut WHO/Unitaid und DNDi. Sie macht den Wirkstoff somit auch für Säuglinge und Kleinkinder einfach einzunehmen und ist daher förderlich für die Therapietreue (Adhärenz) – eine Grundvoraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg einer ART und die Vermeidung von Resistenzen. Eine Übertragung formativer Evidenz auf die hier relevante pädiatrische Population ist nicht möglich. Dolutegravir weist jedoch über alle Altersgruppen hinweg vergleichbare pharmakologische Eigenschaften auf, und mit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden vergleichbare Wirkstoffspiegel wie mit der Filmtablette erreicht. Daher ist davon auszugehen, dass bei Kindern im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren eine vergleichbare antiretrovirale Wirksamkeit wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Die Leitlinien von WHO und PENTA empfehlen bereits vor der Zulassung die Verwendung von Dolutegravir als bevorzugten Wirkstoff der ART für Säuglinge und Kleinkinder (5–7).

Dolutegravir bietet in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen der besonders vulnerablen Population der HIV-1-infizierten Säuglinge und Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren einen therapeutisch bedeutsamen, patientenrelevanten Vorteil. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lässt sich der Zusatznutzen nur als zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten, jedoch nicht quantifizieren, da die derzeitige wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht erlaubt. Daher wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Infektion mit HIV-1 ist Ursache des erworbenen Immunschwächesyndroms AIDS, das unbehandelt zum Tod führt (1). Dolutegravir wird in Kombination mit weiteren Wirkstoffen im Zuge einer ART zur Behandlung der HIV-1-Infektion eingesetzt (2). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Kinder von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Säuglinge und Kinder in dieser Altersgruppe erfahren meist einen deutlich aggressiveren Verlauf der HIV-1-Infektion als Erwachsene, der durch eine höhere Viruslast gekennzeichnet ist (1). Jedoch ist die Auswahl an Wirkstoffen für diese pädiatrische Population stark eingeschränkt, denn nicht alle potenten ART-Medikamente erfüllen die Voraussetzungen für den Einsatz als Kinderarzneimittel oder sind für diese Altersgruppe zugelassen. Für Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre besteht daher weiterhin ein dringender Bedarf an antiretroviralen Wirkstoffen, die eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, geringes Wechselwirkungspotential sowie eine hohe Resistenzbarriere aufweisen und gleichzeitig kindgerecht angewandt werden können.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Dolutegravir bezüglich patientenrelevanter Effekte darzustellen und zu bewerten. Die Darstellung basiert auf folgenden Komponenten:

### **Patientenpopulation**

HIV-1-infizierte Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren

### **Intervention**

Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Wirkstärke 5 mg) im Rahmen einer antiretroviralen Therapie. Für die Zielpopulation ist nur diese Darreichungsform zugelassen.

### **Vergleichstherapie**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA die in Tabelle 4-3 beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Dolutegravir bestimmt (8).

Tabelle 4-3: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

<b>Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>
Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin
Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

### **Endpunkte**

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden folgende patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

#### ***Mortalität***

- Todesfälle

**Morbidität**

- Virologisches Ansprechen
- CD4<sup>+</sup>-Zellzahl

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es liegen keine Daten vor.

**Unerwünschte Ereignisse**

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

**Studientyp**

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen keine Daten aus einer RCT mit Dolutegravir in der hier relevanten Patientenpopulation zur Verfügung. Deswegen werden zur Nutzenbewertung im Sinne der bestverfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie die Einschlusskriterien für weitere Untersuchungen im Anwendungsgebiet erfüllen.

**4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-4 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien im Rahmen der Informationsbeschaffung. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

Suche nach RCT	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	Suche nach weiteren Untersuchungen
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 1: Patientenpopulation</b>		
Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 2: Intervention</b>		
Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 3: Vergleichstherapie</b>		
c) Für therapie-naive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren: Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir/Ritonavir oder</li> <li>• Raltegravir oder</li> <li>• Nevirapin</li> </ul> d) Für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren: Patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe		Keine Einschränkung
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 4: Endpunkte</b>		
Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Nutzendimensionen berichtet:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 5: Studientyp</b>		
RCT	Nicht randomisierte vergleichende Studie	Keine Einschränkung
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 6: Studiendauer</b>		
mindestens 48 Wochen		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 7: Publikationstyp</b>		
Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 8: Sprache</b>		
Deutsch oder Englisch		
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Ein- und Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Abschnitt 4.2.1).

Da sich in der Suche nach RCT zeigte, dass es keine RCT zu Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre mit verfügbaren Daten gibt (siehe Abschnitt 4.3.1.1), wurde keine gesonderte Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

### **Patientenpopulation**

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre.

Wenn in einer Studie neben dieser Patientenpopulation auch weitere Patienten untersucht werden, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen, so wird die betreffende Studie nicht ausgeschlossen. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation muss jedoch klar abgegrenzt und identifizierbar sein, andernfalls wird die Studie ausgeschlossen.

### **Intervention**

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Intervention ist die Behandlung mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation (2).

Dolutegravir ist für die betrachtete Patientenpopulation nur als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zugelassen, nicht jedoch als Filmtablette (2). Studien, in denen keine Patienten mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden, werden daher ausgeschlossen.

### **Vergleichstherapie**

- Suche nach RCT und Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien: Die Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA bestimmten zVT. Die zVT für therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis < 6 Jahren ist Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin, entweder in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin. Die zVT für therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis < 6 Jahren ist eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen (8).
- Weitere Untersuchungen: Keine Einschränkungen bezüglich der Vergleichstherapie

## Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt oder im Anwendungsgebiet allgemein anerkannten Surrogatparameter (z. B. virologisches Ansprechen, CD4<sup>+</sup>-Zellzahl) in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorliegen. Dies ergibt sich aus § 5 Abs. 2 Satz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV).

Studien, für die keine Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt oder allgemein anerkannten Surrogatparameter verfügbar sind, werden daher ausgeschlossen.

## Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 der Verfahrensordnung des G-BA (3)). Daher werden vorrangig RCT berücksichtigt. In Ermangelung einer RCT wird die Informationsbeschaffung auf nicht-randomisierte kontrollierte Studien sowie schließlich auf weitere Untersuchungen ausgeweitet. Dies entspricht den Vorgaben der Dossiervorlage.

## Studiendauer

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gelten Studien mit einer Dauer von mindestens 48 Wochen als ausreichend für die Untersuchung der Wirksamkeit (insbesondere Abfall der Viruslast unter 50 Kopien HIV-1-RNA/ml). Das entspricht der Leitlinie der EMA für die klinische Entwicklung von Arzneimitteln für die Behandlung der HIV-1-Infektion (9).

## Publikationstyp

Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Übersichtsartikel ohne relevante Zusatzinformationen werden ausgeschlossen. Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (10).

## Sprache

Es werden nur Quellen in deutscher oder englischer Sprache herangezogen. Dies entspricht den Anforderungen des G-BA an die Dokumente, die dem Dossier beizulegen sind (11).

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle*

*Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Identifikation geeigneter Studien für die Nutzenbewertung von Dolutegravir wurden nach Maßgabe der Dossiervorlage systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Datenbank CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Die Suche in MEDLINE erfolgte über das Portal pubmed.gov, die Suche in EMBASE über embase.com (Elsevier-Verlag), die Suche in CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley-Verlages. Die Suchstrategien wurden jeweils an die Syntax der einzelnen Datenbanken angepasst.

Zunächst wurde nach RCT mit Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention und das Anwendungsgebiet verwendet. Im Suchblock für die Intervention wurde der Wirkstoffname Dolutegravir inkl. aller bekannten Synonyme und Bezeichnungen aus der klinischen Entwicklung eingesetzt, im Suchblock für das Anwendungsgebiet Begriffe für HIV-Infektion sowie AIDS. Zur Einschränkung des Studientyps auf RCT in MEDLINE und EMBASE wurde ein validierter Filter verwendet (12). Weitere Einschränkungen, zum Beispiel bezüglich Alter der Patienten, Veröffentlichungsdatum der Quelle oder Sprache, wurden in den Suchkriterien nicht vorgenommen.

Da sich in der Suche nach RCT zeigte, dass es keine RCT zu Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre mit verfügbaren Daten gibt, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Anschließend wurden Suchen nach nicht randomisierten kontrollierten Studien und schließlich nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Hierfür wurden analog zur Suche nach RCT Suchbegriffe für die Intervention und das Anwendungsgebiet verwendet, jedoch ohne Einschränkung auf den Studientyp.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Identifikation geeigneter Studien für die Nutzenbewertung von Dolutegravir wurden nach Maßgabe der Dossiervorlage Recherchen in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und EU ClinicalTrials über die jeweilige Web-Oberfläche durchgeführt. Das ICTRP Search Portal der WHO war aufgrund der Pandemielage zum Zeitpunkt der Recherche nicht verfügbar (13). Die Suchstrategien wurden jeweils an die Syntax der einzelnen Datenbanken angepasst.

Zunächst wurde nach RCT mit Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre gesucht, anschließend nach nicht randomisierten kontrollierten Studien

und schließlich nach weiteren Untersuchungen. Die Suchstrategie umfasste jeweils den Wirkstoffnamen inkl. Synonyme und Bezeichnungen aus der klinischen Entwicklung.

Die Suchstrategien sind im Anhang 4-B dokumentiert.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion geeigneter Studien eine Suche im Suchportal „Clinical Data“ der EMA sowie dem AMIS durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Website des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um gezielt Informationen zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

Es liegen jedoch keine Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion zur hier betrachteten Patientenpopulation der Kinder im Alter ab  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre vor.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Publikationen wurden anschließend in zwei Schritten bewertet. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des Abstracts beurteilt. Treffer, die nicht alle der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten, wurden als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen, darunter auch Konferenz-Abstracts. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel und Zusammenfassung nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden um Dubletten bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der verfügbaren Unterlagen (Studienprotokolle, statistische Analysepläne, Studienberichte, im

Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierte Quellen) gemäß den oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die beiden in diesem Nutzendossier dargestellten Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 sind einarmige Studien. Deswegen werden Design und Methodik dieser beiden Studien anhand der Items 1 – 13 des für solche Studien geeigneten STROBE-Statements dargestellt (4). Eine ausführliche Darstellung der Studien findet sich in Anhang 4-E.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

### **Patientencharakteristika**

Für die zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien werden folgende Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter (Jahre)
- Altersgruppe (n (%))
- Geschlecht (n (%))
- Ethnie (n (%))
- Körpergewicht (kg)
- Körpergröße (cm)
- Body-Mass-Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
- Plasma-HIV-1-RNA zu Baseline ( $\log_{10}$  Kopienzahl/mL)
- CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zu Baseline (Zellen/ $\text{mm}^3$  und prozentualer Anteil)
- CD8<sup>+</sup>-Zellzahl zu Baseline (Zellen/ $\text{mm}^3$  und prozentualer Anteil)
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention)-Kategorie zu Baseline (n, (%))
- WHO-Kategorie zu Baseline (n, (%))
- ART-Vorbehandlung (n, (%))
- ART-Vorbehandlung, Wirkstoffklassen (n, (%))
- ART-Vorbehandlung, Wirkstoffe (n, (%))

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Als patientenrelevante Endpunkte werden Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit und Mortalität dargestellt. Tabelle 4-5 führt die berichteten patientenrelevanten Endpunkte je Studie auf. Die Definition der Operationalisierung für die einzelnen Endpunkte pro Studie befindet sich jeweils im endpunktspezifischen Abschnitt (Abschnitt 4.3.2.3.3) der Ergebnisdarstellung.

Tabelle 4-5: Berichtete patientenrelevante Endpunkte der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2

Endpunkt	IMPAACT P1093	ODYSSEY WB-PK1/2
Mortalität: Todesfälle	Ja	Ja
Morbidität: Virologisches Ansprechen	Ja	Nein
Morbidität: CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl	Ja	Nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nein	Nein
Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI)</li> </ul>	Ja	Ja

**Mortalität***Operationalisierung*

Der Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.

*Patientenrelevanz*

Eine HIV-1-Infektion führt unbehandelt zum Tod durch AIDS (1). Es ist unbestritten, dass es von unmittelbarer Relevanz für Patienten ist, am Leben zu bleiben.

**Morbidität: Virologisches Ansprechen***Operationalisierung*

Virologisches Ansprechen ist definiert als das Erreichen einer Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL.

Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (Responderrate) wurden nach dem MSDF-Algorithmus bestimmt (Missing, Switch or Discontinuation = Failure), auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt. Dabei werden fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch der Behandlung als virologisches Versagen bewertet.

Dargestellt werden die Anzahl und der Anteil (in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall) der Patienten mit virologischem Ansprechen zu jedem Erhebungszeitpunkt (2, 4, 8, 12, 16, 24, 48

Wochen nach Behandlungsbeginn). Außerdem werden auf die gleiche Weise das virologische Versagen sowie das Fehlen virologischer Daten (jeweils inkl. Begründung) für jeden Erhebungszeitpunkt dargestellt.

Ergänzend wird deskriptiv dargestellt, welche Resistenzmutationen in der Integrase während der Behandlung mit Dolutegravir neu auftraten (Ergebnisse der Sequenzierung des Integrase-Gens).

#### *Patientenrelevanz*

Das langanhaltende Absenken der Viruslast auf Werte unter 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml ist das vorrangige Therapieziel der ART (14). Das virologische Ansprechen gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (9, 14). Dies wird im Rahmen der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion vom G-BA regelhaft anerkannt, unter anderem auch in den bisherigen Beschlüssen zu Dolutegravir (15–17). Die klinischen Studien im Anwendungsgebiet der HIV-1-Infektion sind generell seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Medikamenten nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen.

Das Auftreten von Resistenzmutationen im Integrase-Gen kann dazu führen, dass eine nachhaltige Reduktion der Viruslast nicht erzielt werden kann. Somit wirkt sich die Entwicklung solcher Resistenzen direkt auf das virologische Ansprechen aus und ist entsprechend ebenfalls als patientenrelevant zu bewerten.

#### ***Morbidität: CD4<sup>+</sup>-Zellzahl***

##### *Operationalisierung*

Die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl gegenüber Baseline wird zum einen absolut (Zellzahl pro mm<sup>3</sup>) und zum anderen in Prozent ausgewertet. Die Veränderung gegenüber Baseline wird für jeden Erhebungszeitpunkt (12, 24, 32, 40, 48 Wochen nach Behandlungsbeginn) mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) und über Zeit mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM, Mixed Effect Model for Repeated Measurements) dargestellt, zudem werden für jeden Erhebungszeitpunkt deskriptive Analysen gezeigt (Anzahl Patienten, Median zu Baseline, Veränderung gegenüber Baseline: Mittelwert mit Standardabweichung; Median, Minimum, Maximum).

##### *Patientenrelevanz*

Die absolute CD4<sup>+</sup>-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status; die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl untersucht und bewertet werden (18).

Daher sollte die CD4<sup>+</sup>-Zellzahl stets zusammen mit der Viruslast im Rahmen der Diagnostik und der Therapieplanung untersucht werden (9, 14, 18). Bei Werten unter 200 CD4<sup>+</sup>-Zellen/mm<sup>3</sup> steigt u. a. das Risiko des Auftretens AIDS-definierender Erkrankungen (1).

## *Unerwünschte Ereignisse*

### *Operationalisierung*

Die unerwünschten Ereignisse (UE) werden wie folgt analysiert:

- Jegliche UE, insgesamt und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) gemäß medizinischem Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (MedDRA)
- Schwerwiegende UE (ICH-definierte schwerwiegende UE und Malignitäten), insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT
- Schwere UE (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ), insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten, insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT
- UE, die zum Tod führten
- UE von speziellem Interesse (UESI), insgesamt, schwer und schwerwiegend:
  - Hypersensitivität und Ausschlag
  - Immunrekonstitutions-Syndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) (MedDRA-PT)
  - Leber- und Gallenerkrankungen (MedDRA-SOC)
  - Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA-SOC)
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (MedDRA-SOC)
  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (MedDRA-SOC)
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (MedDRA-SOC)

Die UE wurden als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 22.1 (IMPAACT P1093) bzw. 22.0 (ODYSSEY-WB-PK1/2) kodiert. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß Division of AIDS (DAIDS) in die Schweregrade 1 (mild), 2 (moderat), 3 (schwer), 4 (potentiell lebensbedrohlich) und 5 (Tod). In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 sind nur diejenigen UE von DAIDS-Grad 1/2 berichtet, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten. Dargestellt wird jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis inkl. 95%-Konfidenzintervall der Prozente.

### *Patientenrelevanz*

Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, Häufigkeit und Behandelbarkeit. Leichte Abweichungen eines Laborparameters stellen dabei nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar; schwere und schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, sind in jedem Fall von unmittelbarer Patientenrelevanz. Alle Endpunkte zur Arzneimittelsicherheit, darunter UE, ermöglichen im Zusammenhang mit den Wirksamkeitsendpunkten die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Therapie.

### Statistische Analysen

Da es in den Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 keine Kontrollgruppe gibt, können keine Effektschätzer berechnet werden. Die statistischen Analysen sind daher deskriptiv (Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis). Für den Morbiditätsendpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl“ wird zudem die Veränderung gegenüber Baseline analysiert, zum einem für jeden Erhebungszeitpunkt mittels ANCOVA mit dem Baseline-Wert als Kovariate, zum anderen als Veränderung über die Zeit mittels MMRM mit den Variablen Baseline-Wert (fester Effekt) und Patient (zufälliger Effekt).

Die Analysepopulation umfasst sämtliche Patienten im Alter von ab 4 Wochen bis < 6 Jahre, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden:

- Endpunkte Mortalität und UE: Sicherheitspopulation, umfasst alle Patienten, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden (Bezeichnung in der Studie IMPAACT P1093: „Proposed Dose Safety Population“, Bezeichnung in ODYSSEY WB-PK1/2: „Safety Intended DTG Dose“)
- Morbiditätsendpunkte (nur IMPAACT P1093): Alle Patienten, die mindestens 24 Wochen vor dem 14. Februar 2019 (primärer Datenschnitt für die Wirksamkeitsanalysen) in die Studie eingeschlossen wurden und mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden (Bezeichnung in der Studie: „Proposed Dose Efficacy Population“)

Datenschnitte: Für IMPAACT P1093 werden die Daten des primären Datenschnitts vom 14.02.2019 (Wirksamkeit) / 30.04.2019 (Sicherheit) sowie des zusätzlichen Datenschnitts vom 12.12.2019 (Anforderung der EMA) dargestellt. Die Daten des neuesten Datenschnitts sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 gezeigt, die Daten des primären Datenschnitts in Anhang 4-G. Für ODYSSEY WB-PK1/2 werden die Ergebnisse zum Datenschnitt am 28.02.2019 dargestellt.

Weitere Ausführungen zu den statistischen Analysen finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es werden keine Meta-Analysen durchgeführt und dargestellt, da die beiden vorliegenden Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 jeweils einarmig sind.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt und dargestellt. Sensitivitätsanalysen waren in den Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 nicht a priori geplant.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Subgruppenanalysen werden aufgrund der geringen Patientenzahl in den Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 nicht durchgeführt und dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenn AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt und dargestellt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ODYSSEY (NCT02259127)*	nein	ja	laufend	Studienstart: Mai 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolutegravir</li> <li>• Therapiestandard</li> </ul>

\* Die ODYSSEY-Studie wurde von der PENTA-Stiftung als große randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der DTG-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) bei Kindern, die mit der Erstlinientherapie beginnen oder zur Zweitlinientherapie wechseln, zu untersuchen.

Um die Pharmakokinetik-Daten von IMPAACT P1093 (Zulassungsstudie) im Rahmen des Zulassungsantrags zu ergänzen und die Dosierungsempfehlungen anzupassen, erhielt ViiV Healthcare von der PENTA-Stiftung die Erlaubnis, vertrauliche Daten aus zwei gewichtsbandbasierten Pharmakokinetik-Substudien (ODYSSEY WB-PK1/2), die in die laufende ODYSSEY-Studie eingeschlossen wurden, für regulatorische Zwecke zu verwenden.

ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

In Tabelle 4-6 ist der Studienstatus zum 01.12.2020 abgebildet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ODYSSEY (NCT02259127)*	ViiV Healthcare stehen keine Daten aus der RCT ODYSSEY zur Verfügung. Nur die Daten aus einer Pharmakokinetik-Substudie (ODYSSEY WB-PK1/2) sind zugänglich. Diese Daten werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
*Die Studie wird von PENTA mit finanzieller Unterstützung von ViiV Healthcare durchgeführt. ViiV Healthcare stehen keine Daten aus der RCT ODYSSEY zur Verfügung.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

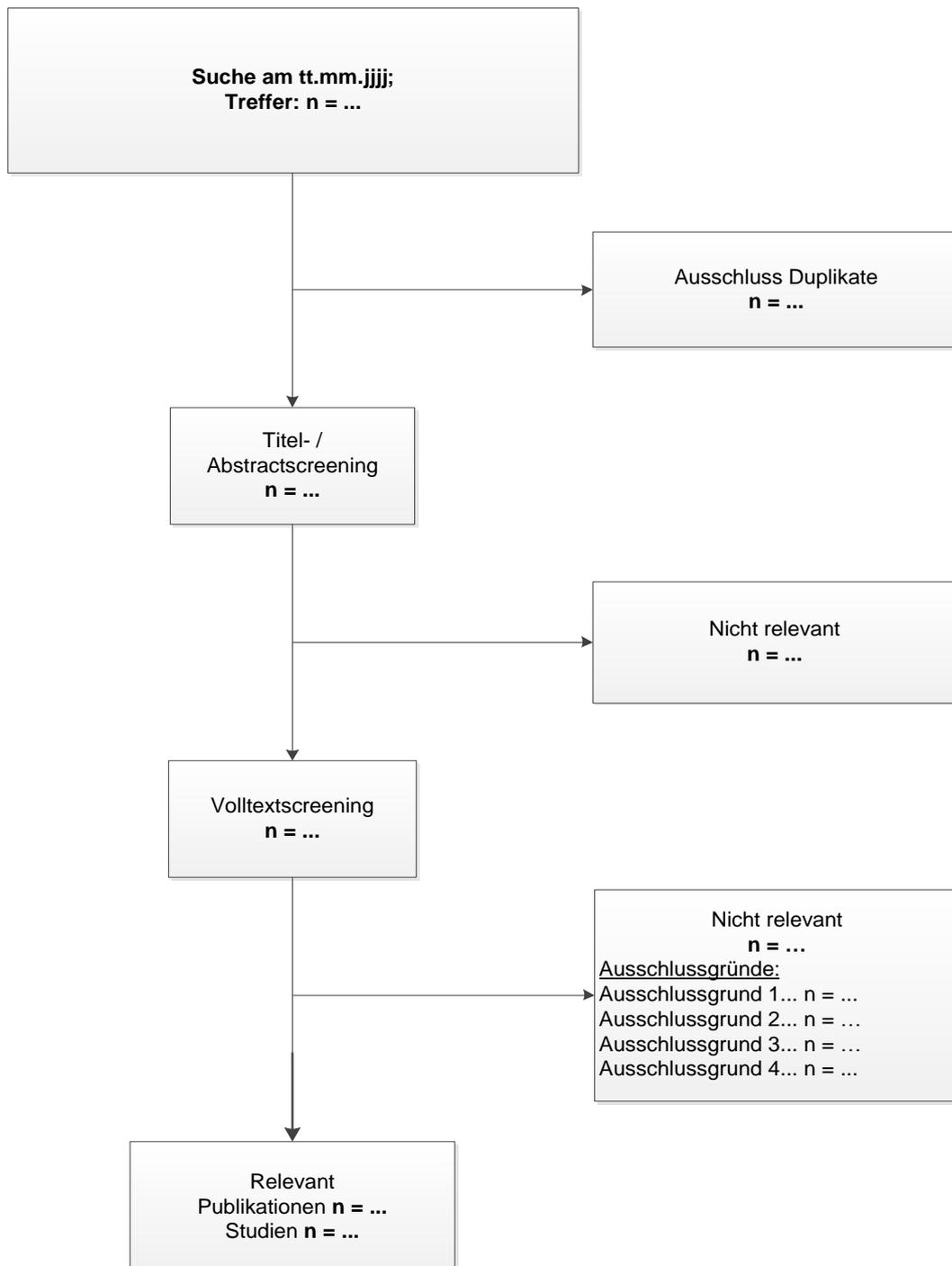


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

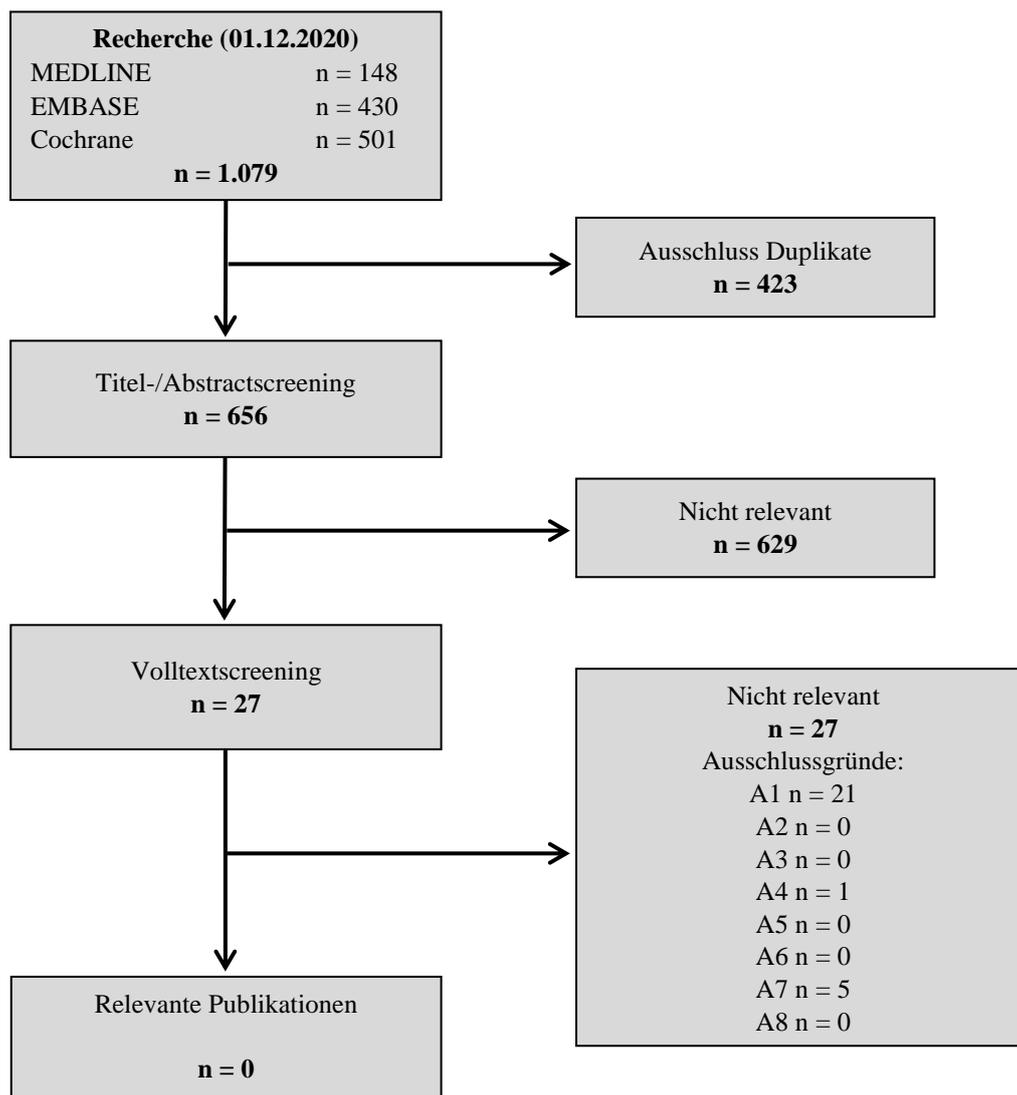


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 01.12.2020 durchgeführt. Bei der Suche wurden die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Einsatz der in Anhang 4-A1 aufgeführten Suchstrategien abgefragt.

Insgesamt ergaben diese Suchabfragen 1.079 Treffer. Davon wurden 423 als Duplikate ausgeschlossen. Im folgenden Screening nach Titel und Abstract wurde die Relevanz der verbleibenden Publikationen für die Nutzenbewertung geprüft. Hierzu wurden die in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) aufgeführten vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Es verblieben 27 Publikationen, die im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden (siehe Anhang 4-C). In der Folge wurden keine

Publikationen als für die Nutzenbewertung relevant identifiziert. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 2 dargestellt.

Unter den ausgeschlossenen Publikationen befinden sich auch zwei Artikel zur ODYSSEY-Studie. Wie bereits in Tabelle 4-7 aufgeführt, kann diese Studie nicht in ihrer Gesamtheit zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da ViiV Healthcare keine Daten zur Verfügung stehen. Nur die Daten zu einer einarmigen Pharmakokinetik-Substudie (ODYSSEY WB-PK1/2) sind zugänglich. Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen zur ODYSSEY-Studie beziehen sich auf Patientenpopulationen im Alter von > 6 Jahren und enthalten daher keine Daten, die zur vorliegenden Nutzenbewertung verwendet werden können.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
keine	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov und EU-CTR durchgeführt. Die Datenbank WHO ICTRP war zum Zeitpunkt der Suche aufgrund der Pandemielage nicht erreichbar (13). Dabei wurden insgesamt 352 Treffer identifiziert. Nach dem Entfernen von Duplikaten wurden die

verbliebenen 350 Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante RCT identifiziert werden. Unter den ausgeschlossenen Quellen befinden sich auch zwei Studienregistereinträge zur ODYSSEY-Studie. Die in der Studienregistersuche identifizierten Treffer zur ODYSSEY-Studie enthalten keine Daten, die zur Nutzenbewertung verwendet werden können.

Die ODYSSEY-Studie wurde von der PENTA-Stiftung als große randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der DTG-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) bei Kindern, die mit der Erstlinientherapie beginnen oder zur Zweitlinientherapie wechseln, zu untersuchen.

Um die Pharmakokinetik-Daten von IMPAACT P1093 (Zulassungsstudie) im Rahmen des Zulassungsantrags zu ergänzen und die Dosierungsempfehlungen anzupassen, erhielt ViiV Healthcare von der PENTA-Stiftung die Erlaubnis, vertrauliche Daten aus zwei gewichtsbandbasierten Pharmakokinetik-Substudien (ODYSSEY WB-PK1/2), die in die laufende ODYSSEY-Studie eingeschlossen wurden, für regulatorische Zwecke zu verwenden.

ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit.

In der ergänzend durchgeführten Suche in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS konnten ebenfalls keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten zur Studie ODYSSEY identifiziert werden.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

In Tabelle 4-8 ist der Stand der Information zum 01.12.2020 abgebildet.

#### **4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Es liegen zum Zeitpunkt der Recherche am 01.12.2020 keine Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion zur hier betrachteten Patientenpopulation der Kinder im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre vor.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register- einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Keine	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Keine	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Keine	-	-	-	-	-	-

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Keine>	-	-	-

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
Keine	-	-	-	-

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Trifft nicht zu.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Keine	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine	-	-	-	-	-

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Trifft nicht zu.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. <sup>16</sup>

<sup>16</sup> unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

*dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Trifft nicht zu.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Trifft nicht zu.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu. Da sich in der Suche nach RCT (Abschnitt 4.3.1.1) zeigte, dass es keine RCT zu Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre mit verfügbaren Daten gibt, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Keine	-	-	-	-	-

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Trifft nicht zu.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-25: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Trifft nicht zu.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Trifft nicht zu.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle nicht randomisierten vergleichenden Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle nicht randomisierten vergleichenden Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche nicht randomisierten vergleichenden Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Keine	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

In Tabelle 4-26 ist der Studienstatus zum 01.12.2020 angegeben.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

#### **4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

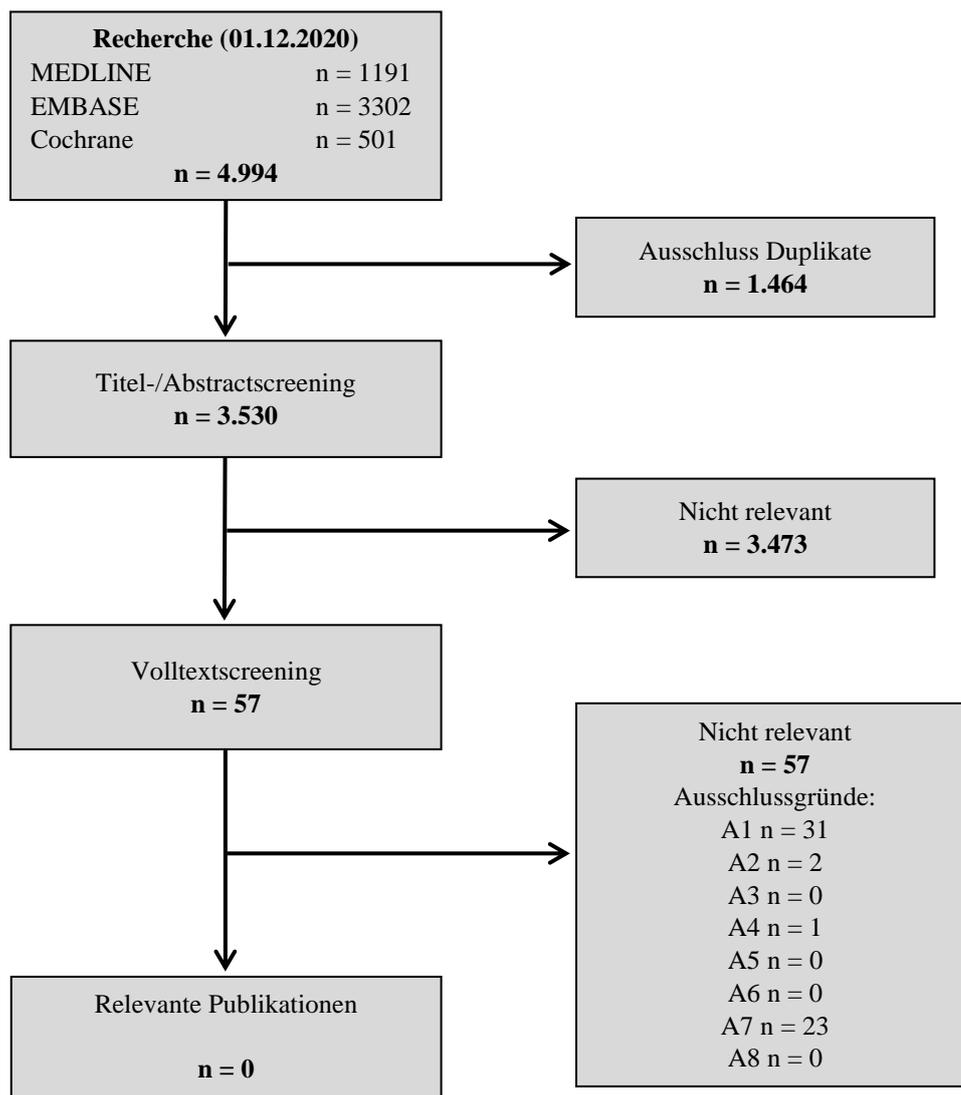


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifikation nicht randomisierter vergleichender Studien wurde am 01.12.2020 eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt. Dabei wurden die in Anhang 4-A3 aufgeführten Suchstrategien angewandt. Es wurden 1.461 Duplikate ausgeschlossen. Bei Evaluation von Titel und Abstract gemäß der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden weitere 3.473 Publikationen als nicht relevant bewertet. Abschließend wurden die Volltexte der verbleibenden 57 Publikationen gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (vergleiche Anhang 4-C). Es wurden keine Publikationen als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung bewertet. Unter den ausgeschlossenen Publikationen befinden sich auch zwei Artikel zur RCT ODYSSEY (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2).

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 5 dargestellt.

#### 4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine	-	-	-	-

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov und EU-CTR durchgeführt. Die Datenbank WHO ICTRP war zum Zeitpunkt der Suche aufgrund der Pandemielage nicht erreichbar (13). Dabei wurden insgesamt 352 Treffer identifiziert. Nach dem Entfernen von Duplikaten wurden die verbliebenen 350 Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

Es konnte keine für die Nutzenbewertung relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden.

Da keine relevanten Studien identifiziert wurden, erfolgte keine Suche in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information aus Tabelle 4-28 ist der 01.12.2020.

#### 4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-26) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Es liegen zum Zeitpunkt der Recherche am 01.12.2020 keine Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion zur hier betrachteten Patientenpopulation der Kinder im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre vor.

#### 4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.2.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-30: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Keine	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Keine	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu,

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Trifft nicht zu.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus*

(abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMPAACT P1093 (NCT01302847)	ja	nein	laufend	seit April 2011	Dolutegravir, Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Dolutegravir, Filmtablette* Dolutegravir, Granulat*
ODYSSEY WB-PK1/2 (Pharmakokinetik-Substudie der RCT ODYSSEY, NCT02259127**)	ja	nein	abgeschlossen	Juli 2017 – Oktober 2019	Dolutegravir, Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Dolutegravir, Filmtablette* Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin*
<p>* Kohorte ist für die Nutzenbewertung nicht relevant</p> <p>** Die ODYSSEY-Studie wurde von der PENTA-Stiftung als große randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der DTG-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) bei Kindern, die mit der Erstlinientherapie beginnen oder zur Zweitlinientherapie wechseln, zu untersuchen.</p> <p>Um die Pharmakokinetik-Daten von IMPAACT P1093 (Zulassungsstudie) im Rahmen des Zulassungsantrags zu ergänzen und die Dosierungsempfehlungen anzupassen, erhielt ViiV Healthcare von der PENTA-Stiftung die Erlaubnis, vertrauliche Daten aus zwei gewichtsbandbasierten Pharmakokinetik-Substudien (ODYSSEY WB-PK1/2), die in die laufende ODYSSEY-Studie eingeschlossen wurden, für regulatorische Zwecke zu verwenden.</p> <p>ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-35 dargestellten Informationen entsprechen dem Stand des 01.12.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	-

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

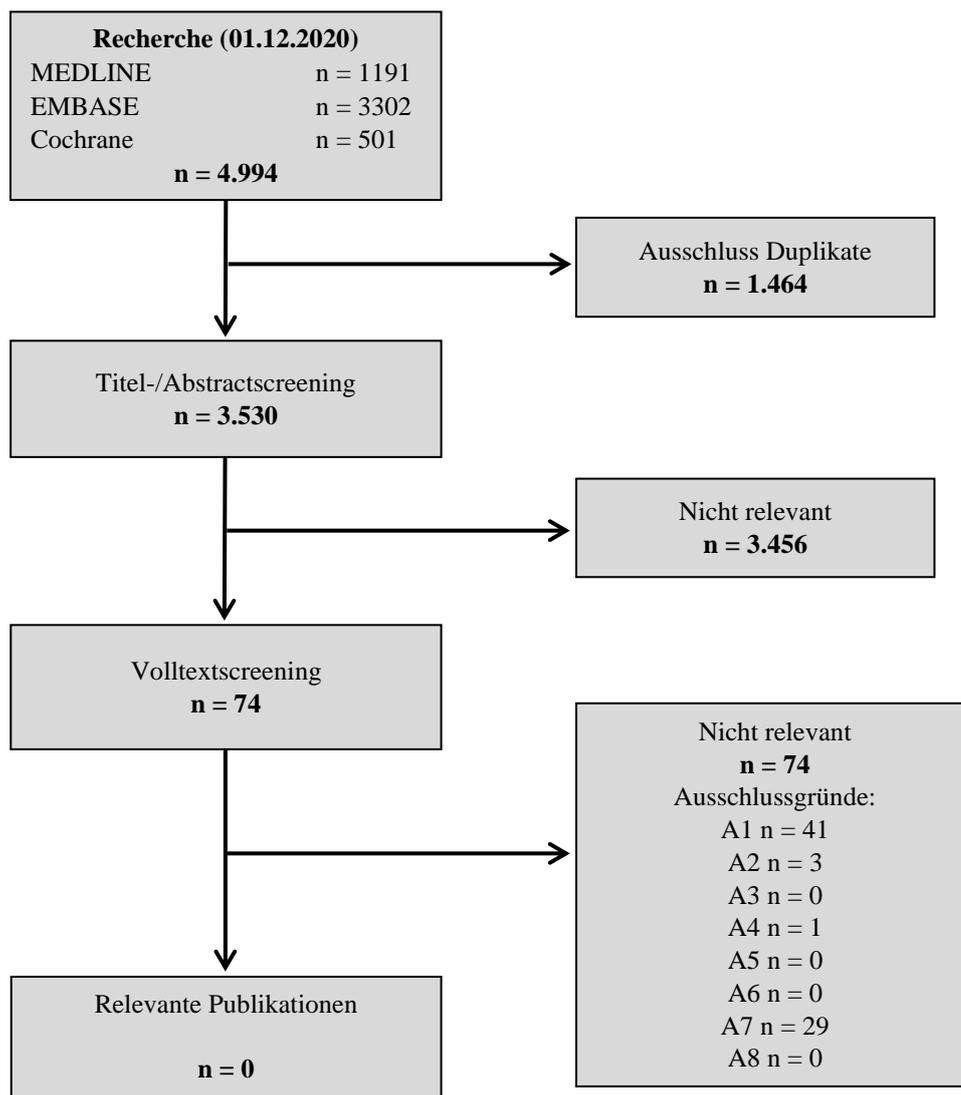


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifikation weiterer Untersuchungen, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können, erfolgte am 01.12.2020 eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Dabei wurden die in Anhang 4-A4 dargestellten Suchstrategien angewandt. Nach Ausschluss von 1.464 Duplikaten wurden die verbleibenden Publikationen anhand von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4 vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Dabei wurden 3.530 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen. Abschließend wurden die Volltexte der verbleibenden 74 Publikationen gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (vergleiche Anhang 4-C). Es wurden keine Publikationen als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung bewertet.

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 5 dargestellt.

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMPAACT P1093	clinicaltrials.gov: NCT 01302847 (19)	ja	nein	laufend
ODYSSEY WB-PK1/2	EudraCT 2014-002632-14 (20)*	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
\*: Registereintrag zur Hauptstudie ODYSSEY, deren Substudie die ODYSSEY WB-PK1/2 ist.

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov und EU-CTR durchgeführt. Die Datenbank WHO ICTRP war zum Zeitpunkt der Suche aufgrund der Pandemielage nicht erreichbar (13). Dabei wurden insgesamt 352 Treffer identifiziert. Nach dem Entfernen von Duplikaten wurden die verbliebenen 350 Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.3, Tabelle 4-4) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

In der Suche wurden die Studie IMPAACT P1093 identifiziert (Tabelle 4-37). Zur Studie ODYSSEY WB-PK1/2 liegen keine eigenen Studienregistereinträge vor; die Studie ist eine

Pharmakokinetik-Substudie der RCT ODYSSEY. Die identifizierten Registereinträge zu ODYSSEY sind ebenfalls in Tabelle 4-37 aufgeführt.

In der ergänzend durchgeführten Suche in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen zu den Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 identifiziert werden.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die in Tabelle 4-37 dargestellten Informationen entsprechen dem Stand vom 01.12.2020.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-35) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es liegen zum Zeitpunkt der Recherche am 01.12.2020 keine Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion zur hier betrachteten Patientenpopulation der Kinder im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre vor.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-38 dargestellten Informationen entsprechen dem Stand vom 01.12.2020.

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.2.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Einarmige klinische Studien</b>						
IMPAACT P1093	Ja	Nein	Ja	Ja (21)	Ja (19)	Nein
ODYSSEY WB-PK1/2	Ja	Nein	Ja	Ja (22)	Ja (20)	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMPAACT P1093	Multizentrisch, offen, einarmig, Phase I/II	Patienten im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 18 Jahre mit einer HIV-1-Infektion  Für das Dossier relevante Population: Patienten im Alter von $\geq 4$ Wochen bis < 6 Jahren, die Dolutegravir gemäß Fachinformation in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhalten haben:  Kohorte III-DT: 2 Jahre bis < 6 Jahre  Kohorte IV-DT: 6 Monate bis < 2 Jahre  Kohorte V-DT: 4 Wochen bis < 6 Monate	Kohorten III-DT, IV- DT und V-DT:  Dolutegravir gemäß Fachinformation in Form einer Tablette (Wirkstärke 5 mg pro Tablette) zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen;  N = 51	Behandlungsdauer: 48 Wochen  Nachbeobachtung: mindestens 3 Jahre  Interimsanalyse nach 24 Wochen  Datenschnitte: - 14.02.2019 (primärer Datenschnitt Wirksamkeit, geplant) - 30.04.2019 (primärer Datenschnitt Sicherheit und Pharmakokinetik, geplant) - 12.12.2019 (zusätzlicher Datenschnitt auf Anforderung der EMA)	34 Studienzentren in Botswana (2), Brasilien (5), Kenia (1), Südafrika (3), Tansania (1), Thailand (3), Uganda (1), den USA (17) und Zimbabwe (1)  Beginn der Studie: 20. April 2011  Beginn der Kohorten III-DT, IV-DT und V-DT: 13. April 2016  Ende der Studie: voraussichtlich April 2021	Primärer Endpunkt: - Toxizität bis Woche 24  Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: - Virologisches Ansprechen (HIV-1- RNA < 50 Kopien/ml) CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl - Unerwünschte Ereignisse (UE)
ODYSSEY WB-PK1/2	Substudie, multizentrisch, offen, einarmig, Phase II/III	Patienten im Alter von < 18 Jahren mit einer HIV-1-	Dolutegravir in Kombination mit zwei NRTI, als	Behandlungsdauer: 96 Wochen	5 Studienzentren in Uganda (3),	Primärer Endpunkt: Pharmakokinetik: AUC <sub>0-24h</sub> , C <sub>0</sub> , C <sub>min</sub> ,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Infektion mit einem Körpergewicht von <math>\geq 3</math> kg bis <math>&lt; 40</math> kg.                  WB-PK1: <math>\geq 3</math> kg bis <math>&lt; 25</math> kg, davon Lower WB-PK 1: bis <math>&lt; 14</math> kg                  WB-PK2: 25 bis <math>&lt; 40</math> kg.</p>	<p>Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder als Filmtablette.                  Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die Patienten im Alter von 4 Wochen bis <math>&lt; 6</math> Jahren relevant, die Dolutegravir gemäß Fachinformation in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Wirkstärke 5 mg pro Tablette) erhalten haben.                  N = 16</p>	<p>Nachbeobachtung: mindestens 96 Wochen                  Interimsanalysen nach 2, 4 und 12 Wochen;                  anschließend alle 12 Wochen                  Datenschnitt: 28.02.2019</p>	<p>Südafrika (1) und Simbabwe (1)                  Beginn der Studie                  - Lower WB-PK 1: 19. Juli 2018                  - WB-PK1: 17. Juli 2017                  - WB-PK 2: 03. Juli 2017                  Ende der Studie:                  - Lower WB-PK1: 14. Oktober 2019                  - WB-PK1: 09. Mai 2019                  - WB-PK2: 19. Februar 2018</p>	<p><math>C_{max}</math>, <math>C_{trough}</math>, <math>C_{24h}</math>, <math>T_{max}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>Vd/F</math>, <math>CL/F</math>                  (für die Nutzenbewertung nicht relevant)                  Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:                  - Unerwünschte Ereignisse (UE)</p>
<p>EMA: European Medicines Agency; NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Studienintervention	Basistherapie
IMPAACT P1093	Dolutegravir Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Behandlung gemäß Gewichtskategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte III-DT</li> <li>• Kohorte IV-DT</li> <li>• Kohorte V-DT</li> </ul> Die verabreichte Dosis ist abhängig vom aktuellen Körpergewicht und wird ggfs. angepasst.	Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (zwei NRTI oder ein bPI) als optimierte Basistherapie
ODYSSEY WB-PK1/2	Dolutegravir Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Behandlung nach WHO-Gewichtskategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower WB-PK1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 bis &lt; 6 kg: 5 mg (&lt; 6 Monate) oder 10 mg (≥ 6 Monate), einmal täglich oral</li> <li>○ 6 bis &lt; 10 kg: 15 mg, einmal täglich oral</li> <li>○ 10 bis &lt; 14 kg: 20 mg, einmal täglich oral</li> </ul> </li> <li>• WB-PK1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 14 bis &lt; 20 kg, 25 mg, einmal täglich oral</li> <li>○ 20 bis &lt; 25 kg (für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant)</li> </ul> </li> <li>• WB-PK2 (für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 25 bis &lt; 30 kg</li> <li>○ 30 bis &lt; 40 kg</li> </ul> </li> </ul>	Kombination mit zwei NRTI
bPI: geboosterter Proteaseinhibitor, NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor		

Die Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 umfassten auch Patienten ab 6 Jahre sowie Patienten, die mit Dolutegravir als Filmtablette behandelt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist ausschließlich die Population der Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis < 6 Jahren, die mit Dolutegravir in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt wurden. Alle Patienten wiesen ein Körpergewicht von mindestens 3 kg auf, sodass für alle Patienten die Anforderungen der Fachinformation bezüglich des Körpergewichts erfüllt sind.

Im Folgenden werden für jede Studie die Charakteristika dieser für die Nutzenbewertung relevanten Population dargestellt. Die Kohorten der jeweiligen Studien sind entsprechend zusammengefasst.

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen (für die Nutzenbewertung relevante Population) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>IMPAACT P1093</b> <b>Dolutegravir<sup>a</sup></b>	<b>ODYSSEY WB-PK1/2</b> <b>Dolutegravir<sup>a</sup></b>
<b>N</b>	51	16
<b>Alter zu Baseline, Jahre</b>		
Mittelwert (SD)	1,469 (1,5304)	1,707 (0,8778)
Median	0,690	1,722
Minimum – Maximum	0,08 – 5,95	0,34 – 3,30
<b>Altersgruppe zu Baseline, n (%)</b>		
4 Wochen bis < 6 Monate	23 (45,1)	1 (6,3)
6 Monate bis < 2 Jahre	12 (23,5)	11 (68,8)
2 Jahre bis < 6 Jahre	16 (31,4)	4 (25,0)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	23 (45,1)	3 (18,8)
Weiblich	28 (54,9)	13 (81,3)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Asiatisch	6 (11,8)	0
Schwarz oder afroamerikanisch	38 (74,5)	16 (100)
Weiß	1 (2,0)	0
Andere	5 (9,8)	0
Mehr als eine	1 (2,0)	0
<b>Körpergewicht zu Baseline, kg</b>		
Mittelwert (SD)	8,5 (3,6)	8,7 (2,2)
Median	7,3	9,0
Minimum – Maximum	3,7 – 17,5	4,1 – 12,0
<b>Körpergröße zu Baseline, cm</b>		
Mittelwert (SD)	72,1 (15,1)	75,0 (10,5)
Median	66,0	75,6
Minimum – Maximum	51,5 – 108,0	55,6 – 93,8
<b>Body-Mass-Index, kg/m<sup>2</sup></b>		
Mittelwert (SD)	15,8 (1,6)	15,4 (2,0)
Median	15,9	14,8
Minimum – Maximum	10,8 – 18,5	12,8 – 19,5
<b>Plasma-HIV-1-RNA zu Baseline (log<sub>10</sub>Kopienzahl/mL)</b>		
Mittelwert (SD)	4,5 (1,3)	4,9 (1,0)
Median	4,3	4,9
Minimum – Maximum	2,3 – 7,0	2,9 – 6,6
<b>Plasma-HIV-1-RNA zu Baseline (Kopienzahl/mL), n (%)</b>		
< 400	2 (3,9)	0
400 bis < 5.000	16 (31,4)	1 (6,3)

	<b>IMPAACT P1093 Dolutegravir<sup>a</sup></b>	<b>ODYSSEY WB-PK1/2 Dolutegravir<sup>a</sup></b>
5.000 bis < 10.000	4 (7,8)	2 (12,5)
10.000 bis < 25.000	4 (7,8)	3 (18,8)
25.000 bis < 50.000	4 (7,8)	1 (6,3)
≥ 50.000	21 (41,2)	9 (56,3)
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zu Baseline (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
Mittelwert (SD)	1.986,9 (1.377,8)	1.684,4 (975,2)
Median	1.866,0	1.525,5
Minimum – Maximum	1 – 8.255	281 – 3.582
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl zu Baseline (Zellen/mm<sup>3</sup>), Kategorie</b>		Nicht berichtet
< 50	1 (2,0)	
50 bis < 200	0	
200 bis < 350	0	
350 bis < 500	4 (7,8)	
≥ 500	46 (90,2)	
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellen zu Baseline, prozentualer Anteil</b>		
Mittelwert (SD)	25,1 (9,1)	28,8 (15,2)
Median	24,2	26,0
Minimum – Maximum	0,3 – 49	9,0 – 76,8
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellen zu Baseline, prozentualer Anteil, n (%)</b>		Nicht berichtet
≤ 14	4 (7,8)	
< 14 bis < 25	23 (45,1)	
≥ 25	24 (47,1)	
<b>CD8<sup>+</sup>-Zellzahl zu Baseline (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>		Nicht berichtet
Mittelwert (SD)	2.857,7 (1.938,3)	
Median	2.396,0	
Minimum – Maximum	220 – 11.606	
<b>CD8<sup>+</sup>-Zellen zu Baseline, prozentualer Anteil</b>		Nicht berichtet
Mittelwert (SD)	36,8 (12,6)	
Median	37,3	
Minimum – Maximum	13 – 73	
<b>CDC-Kategorie zu Baseline, n (%)</b>		Nicht berichtet
CDC-Kategorie C	1 (2,0)	
CDC-Kategorie N, A, B oder fehlend	50 (98,0)	
<b>WHO-Kategorie zu Baseline, n (%)</b>	Nicht berichtet	
Stadium 1		8 (50,0)
Stadium 2		5 (31,3)
Stadium 3		1 (6,3)
Stadium 4		2 (12,5)

	<b>IMPAACT P1093</b> <b>Dolutegravir<sup>a</sup></b>	<b>ODYSSEY WB-PK1/2</b> <b>Dolutegravir<sup>a</sup></b>
<b>ART-Vorbehandlung, n (%)</b>		
therapienaiv	7 (13,7)	13 (81,3)
therapieerfahren (≥ 1 vorangegangene ART)	44 (86,3)	3 (18,8)
<b>ART-Vorbehandlung, Wirkstoffklassen<sup>b</sup>, n (%)<sup>c</sup></b>		
NRTI	42 (95,5)	3 (100)
- 1 Substanz	23 (52,3)	nicht berichtet
- 2 Substanzen	15 (34,1)	nicht berichtet
- 3 Substanzen	4 (9,1)	nicht berichtet
NNRTI	22 (50,0)	3 (100)
PI	35 (79,5)	0
<b>ART-Vorbehandlung, Wirkstoffe<sup>b</sup>, n (%)<sup>c</sup></b>		
3TC (Lamivudin)	40 (90,9)	3 (100)
ABC (Abacavir)	26 (59,1)	2 (66,7)
D4T (Stavudin)	2 (4,5)	0
FTC (Emtricitabin)	1 (2,3)	0
LPV/RTV (Kaletra)	35 (79,5)	0
NVP (Nevirapin)	22 (50,0)	3 (100)
ZDV (Zidovudin)	18 (40,9)	1 (33,3)
<b>Behandlungsdauer/Exposition (Tage)<sup>d</sup></b>		
Mittelwert (SD)	503 (195)	115,5 (45,7)
Median	498	91
Minimum – Maximum	60 – 918	26 – 169
a: Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Anwendung gemäß Fachinformation im Rahmen einer ART		
b: für einen therapieerfahrenen Patienten in IMPAACT P1093 liegen keine Informationen zu den Wirkstoffen der vorangegangenen ART vor.		
c: prozentualer Anteile der therapieerfahrenen Patienten		
d: Datenschnitt 12.12.2019 (IMPAACT P1093) bzw. 28.02.2019 (ODYSSEY WB-PK1/2)		
ART = antiretrovirale Therapie; CD = Cluster of Differentiation; CDC = Center for Disease Control; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; NNRTI = Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NRTI = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PI = Proteaseinhibitoren; RNA = Ribonukleinsäure; WHO = Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)		
Quelle: (23, 24)		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.*

*Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **IMPAACT P1093**

Bei IMPAACT P1093 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Hintergrundtherapie. Die Studie ist in zwei Phasen unterteilt. In der ersten Phase werden intensive Untersuchungen zur PK und eine vorläufige Evaluation der Sicherheit durchgeführt. Phase I dient somit der Dosisfindung. Diese gilt dann als akzeptabel und abgeschlossen, wenn die PK-Parameter der Studienteilnehmer mit denen eines erwachsenen Patienten, der einmal täglich Dolutegravir in Form einer 50-mg-Filtablette erhält, vergleichbar sind. Während der zweiten Phase werden zusätzliche Patienten eingeschlossen, die dann eine festgelegte Dosis Dolutegravir erhalten. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind nur die Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre, die gemäß Fachinformation mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt wurden (N = 51). Die Baseline-Charakteristika dieser Patientengruppe sind in Tabelle 4-42 dargestellt. Alle Patienten wiesen ein Körpergewicht von mindestens 3 kg auf, sodass für alle Patienten die Anforderungen der Fachinformation bezüglich des Körpergewichts erfüllt sind.

In der Studie IMPAACT P1093 wurden Daten zur Wirksamkeit (Mortalität, Morbidität: Virologisches Ansprechen, CD4<sup>+</sup>-Zellzahl) und zur Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) erhoben, welche für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Studie umfasste sowohl therapie-naive als auch therapieerfahrene Patienten. Der Anteil der therapieerfahrenen Patienten beträgt 86,3 %, sodass gemäß den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation dargestellt wird (10).

Die Behandlungsdauer während der Studie beträgt 48 Wochen. Es folgt eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren, woraus sich eine Gesamtdauer der Studie von 192 Wochen ergibt.

Es liegen Ergebnisse bis Woche 48 vor. Der a priori geplante Datenschnitt für die Kohorten III-DT, IV-DT und V-DT war am 14. Februar 2019 (Wirksamkeit) sowie am 30. April 2019 (Sicherheit und PK). Ein zusätzlicher Datenschnitt wurde am 12. Dezember 2019 auf Anforderung der EMA durchgeführt. Dieser letzte Datenschnitt bietet die bestverfügbare Datenbasis zur Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Dolutegravir betrug im Median 350 Tage (Datenschnitt 30.04.2019) bzw. 498 Tage (Datenschnitt 12.12.2019).

Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

**ODYSSEY WB-PK1/2**

ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Substudie der RCT ODYSSEY, welche als multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase II/III die Wirksamkeit und Sicherheit einer Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie (ART) im Vergleich zum Therapiestandard bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre zur Behandlung der HIV-1-Infektion untersucht.

Die ODYSSEY-Studie wurde von der PENTA-Stiftung als große randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der DTG-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) bei Kindern, die mit der Erstlinientherapie beginnen oder zur Zweitlinientherapie wechseln, zu untersuchen.

Um die Pharmakokinetik-Daten von IMPAACT P1093 (Zulassungsstudie) im Rahmen des Zulassungsantrags zu ergänzen und die Dosierungsempfehlungen anzupassen, erhielt ViiV Healthcare von der PENTA-Stiftung die Erlaubnis, vertrauliche Daten aus zwei gewichtsbandbasierten Pharmakokinetik-Substudien (ODYSSEY WB-PK1/2), die in die laufende ODYSSEY-Studie eingeschlossen wurden, für regulatorische Zwecke zu verwenden.

ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit.

Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 dient der Untersuchung von Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit einer Dolutegravir-basierten ART über 96 Wochen bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen  $\geq 4$  Wochen und < 18 Jahre und  $\geq 3$  kg, die zur Behandlung der HIV-1-Infektion mit einer Erstlinien-ART beginnen (therapienaiv) oder auf eine Zweitlinien-ART wechseln (therapieerfahren). Dolutegravir wurde als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder als Filmtablette verabreicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind nur die Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis < 6 Jahre, die gemäß Fachinformation mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt wurden (N = 16). Die Baseline-Charakteristika dieser Patientenpopulation sind in Tabelle 4-42 dargestellt. Alle Patienten wiesen ein Körpergewicht von mindestens 3 kg auf, sodass für alle Patienten die Anforderungen der Fachinformation bezüglich des Körpergewichts erfüllt sind.

Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 wurde durchgeführt, um in Ergänzung zu IMPAACT P1093 pharmakokinetische Daten zu Dolutegravir bei pädiatrischen Patienten nach WHO-Gewichtsbändern zu liefern. Daten zur Wirksamkeit wurden in ODYSSEY WB-PK1/2 nicht erhoben, weshalb nur die Sicherheitsdaten der Studie (unerwünschte Ereignisse) für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Studie umfasste sowohl therapienaive als auch therapieerfahrene Patienten. Der Anteil der therapienaiven Patienten beträgt 81,3 %, sodass gemäß den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation dargestellt wird (10). Für die Nutzenbewertung werden außerdem nur die Patienten herangezogen, die gemäß der Fachinformation mit

Dolutegravir in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt worden waren.

Nach Randomisierung (2 – 4 Wochen nach Screening) werden die Teilnehmer über 96 Wochen behandelt und für mindestens weitere 96 Wochen nachbeobachtet. Folglich beträgt die Gesamtstudiendauer mindestens 192 Wochen.

Es liegen Ergebnisse ART bis Woche 48 vor. Der a priori geplante Datenschnitt war am 28. Februar 2019. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Dolutegravir betrug 91 Tage. Ein finaler Studienbericht der Substudie WB-PK1/2 wird nicht erstellt.

Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
		Patient	Behandelnde Personen			
IMPAACT P1093	nein <sup>a</sup>	nein	nein	ja	ja	– <sup>b</sup>
ODYSSEY WB-PK1/2	nein <sup>c</sup>	nein	nein	ja	ja	– <sup>d</sup>

a: alle Patienten wurden mit Dolutegravir behandelt, unterteilt in Kohorten nach Alter.  
b: das Verzerrungspotenzial kann nicht abschließend bewertet werden  
c: Patienten der RCT ODYSSEY wurden in die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 aufgenommen, wenn das Einverständnis zur Teilnahme an der Substudie vorlag; die Patienten wurden nach Körpergewicht in ein Gewichtsband eingruppiert.  
d: das Verzerrungspotenzial kann nicht abschließend bewertet werden

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 sind keine RCT, sodass entsprechend den Dossievorgaben keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität: Virologisches Ansprechen	Morbidität: CD4-Zellzahl	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
IMPAACT P1093	ja	ja	ja	nein	ja
ODYSSEY WB-PK1/2	ja	nein	nein	nein	ja

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT P1093	Die Mortalität wird dargestellt anhand der <b>Todesfälle</b> jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. <u>Analysepopulation:</u> Sicherheitspopulation (Bezeichnung in der Studie: „Proposed Dose Safety Population“; alle Patienten, die bis zum primären Datenschnitt mindestens einmal mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden) <u>Datenschnitte:</u> 30.04.2019 (primärer Datenschnitt) und 12.12.2019 (zusätzlicher Datenschnitt auf Anforderung der EMA; Follow-up)
ODYSSEY WB-PK1/2	Die Mortalität wird dargestellt anhand der <b>Todesfälle</b> jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. <u>Analysepopulation:</u> Sicherheitspopulation (Bezeichnung in der Studie: „Safety Intended DTG Dose“; alle Patienten, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden) <u>Datenschnitt:</u> 28.02.2019

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte für Mortalität – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT P1093	nein	ja	ja	ja
ODYSSEY WB-PK1/2	nein	ja	ja	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

IMPAACT P1093 ist eine offene Studie, sodass der Endpunkterheber nicht verblindet ist. Auch in der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 war der Endpunkterheber nicht verblindet; die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt in den Prüfbogen aufgenommen und von einem Endpunkt-Begutachtungskomitee (ERC) bewertet, das bezüglich der Behandlungsgruppe verblindet war. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In der Studie IMPAACT P1093 trat mit Dolutegravir ein Todesfall auf, der als „wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“ eingestuft wurde (primäre Ursache: akute Gastroenteritis). Dieser einzige Todesfall trat vor dem primären Datenschnitt am 30.04.2019 auf (23).

In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 trat mit Dolutegravir kein Todesfall auf (24).

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität: Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Morbidität: Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT P1093	<p><b>Virologisches Ansprechen</b> ist definiert als das Erreichen einer Viruslast von &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (Responderrate) wurden nach dem MSDF-Algorithmus bestimmt (Missing, Switch or Discontinuation = Failure), auch als „Snapshot“-Algorithmus der FDA bekannt. Dabei werden fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch der Behandlung als virologisches Versagen bewertet. Virologisches Versagen beinhaltet Patienten mit fehlenden Daten aus folgenden Gründen: Abbruch der Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit, Optimierung der Hintergrundtherapie, Wechsel der ART ohne Zustimmung des Protokoll-Teams, Abbruch der Behandlung aus nicht-behandlungsbedingten Gründen mit einer letzten dokumentierten Viruslast von <math>\geq 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL.</p> <p>Ergebnisse der HIV-1-RNA-Quantifizierung &lt; 200 Kopien/mL bei einer unteren Nachweisgrenze des Tests von 200 Kopien/mL wurden als &gt; 50 Kopien/mL bewertet (virologisches Versagen).</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl und der Anteil (in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall) der Patienten mit virologischem Ansprechen zu jedem Erhebungszeitpunkt (2, 4, 8, 12, 16, 24, 48 Wochen nach Behandlungsbeginn). Außerdem werden auf die gleiche Weise das virologische Versagen sowie das Fehlen virologischer Daten (jeweils inkl. Begründung) für jeden Erhebungszeitpunkt dargestellt.</p> <p>Ergänzend wird deskriptiv dargestellt, welche <b>Resistenzmutationen</b> in der Integrase während der Behandlung mit Dolutegravir neu auftraten (Ergebnisse der Sequenzierung des Integrase-Gens).</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse zum primären Datenschnitt (14.02.2019): Alle Patienten, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden (Bezeichnung in der Studie: „Proposed Dose Efficacy Population“) und die bis zum Datum des primären Datenschnitts Woche 24 erreichten oder hätten erreichen können.</li> <li>• Analyse zum letzten Datenschnitt (12.12.2019): Alle Patienten, die bis zum primären Datenschnitt für die Sicherheit (30.04.2019) mindestens einmal mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden. Dies entspricht der Population für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.</li> </ul> <p><u>Datenschnitte:</u> Dargestellt werden die Daten des letzten Datenschnitts am 12.12.2019 (zusätzlicher Datenschnitt auf Anforderung der EMA). Die Daten zum primären Datenschnitt am 14.02.2019 werden in Anhang 4-G gezeigt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für Morbidität: Virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT P1093	nein	ja	ja	ja

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

IMPAACT P1093 ist eine offene Studie, sodass der Endpunkterheber nicht verblindet ist. In die Analyse wurden nach dem ITT-Prinzip alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Zeitpunkt	n/N	% [95%-KI]
Woche 2	3/51	5,9 [1,2; 16,2]
Woche 4	16/51	31,4 [19,1; 45,9]
Woche 8	16/51	31,4 [19,1; 45,9]
Woche 12	19/51	37,3 [24,1; 51,9]
Woche 16	23/51	45,1 [31,1; 59,7]
Woche 24	24/51	47,1 [32,9; 61,5]
Woche 48	27/42 <sup>a</sup>	64,3 [48,0; 78,4] <sup>a</sup>
Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (Responderrate) wurden nach dem MSDF-Algorithmus bestimmt. Dabei werden fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch der Behandlung als virologisches Versagen bewertet. Virologisches Versagen beinhaltet Patienten mit fehlenden Daten aus folgenden Gründen: Abbruch der Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit, Optimierung der Hintergrundtherapie, Wechsel der ART ohne Zustimmung, Abbruch der Behandlung aus nicht-behandlungsbedingten Gründen mit einer letzten dokumentierten Viruslast von $\geq 50$ HIV-1-RNA-Kopien/mL.		
Datenschnitt: 12.12.2019		
a: Patienten mit Wert zu Woche 48 oder Behandlungsabbruch vor Woche 48		

Zeitpunkt	n/N	% [95%-KI]
ART = antiretrovirale Therapie; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KI = Konfidenzintervall; MSDF = Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); n = Anzahl Responder; N = Gesamtzahl Patienten		
Quelle: (23)		

In der Studie IMPAACT P1093 erreichten 64,3 % der mit Dolutegravir behandelten Patienten zu Woche 48 ein virologisches Ansprechen (Tabelle 4-49).

Die detaillierten Ergebnisse zum virologischen Ansprechen inkl. Gründe für virologisches Versagen und Fehlen virologischer Daten finden sich in Tabelle 4-50. Abbildung 6 zeigt den Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen im Zeitverlauf.

Die Daten zum primären Datenschnitt (14.02.2019) sind in Anhang 4-G dargestellt.

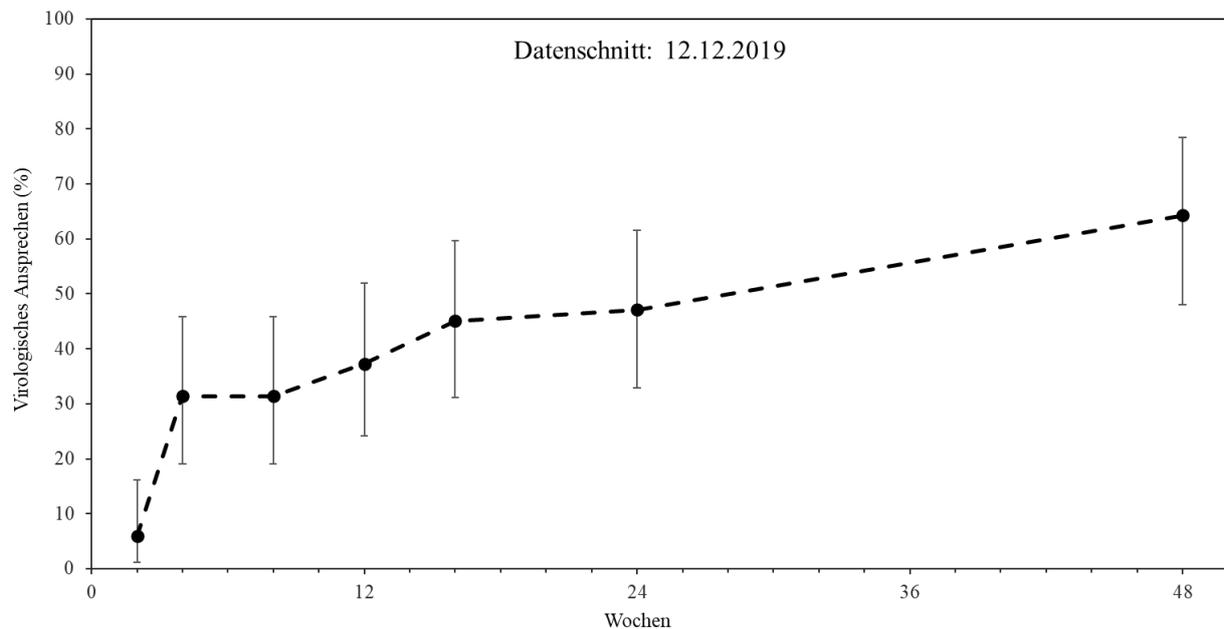


Abbildung 6: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 4-50: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Ergebnis	Woche 2 n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)	Woche 48 n (%)
N	51	51	51	51	51	51	42
Virologisches Ansprechen <sup>a</sup>	3 (5,9)	16 (31,4)	16 (31,4)	19 (37,3)	23 (45,1)	24 (47,1)	27 (64,3)
Virologisches Versagen	48 (94,1)	35 (68,6)	33 (64,7)	31 (60,8)	27 (52,9)	26 (51,0)	12 (28,6)
Viruslast im relevanten Zeitfenster über dem Schwellenwert <sup>a</sup>	48 (94,1)	35 (68,6)	33 (64,7)	31 (60,8)	27 (52,9)	25 (49,0)	11 (26,2)
Abbruch der Behandlung, Viruslast nicht unter dem Schwellenwert <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,4)
Vorangegangener Wechsel der ART	0	0	0	0	0	0	0
Wechsel der ART im relevanten Zeitfenster und keine vorangegangenen Daten	0	0	0	0	0	0	0
Keine virologischen Daten	0	0	2 (3,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	3 (7,1)
Abbruch wegen UE oder Tod	0	0	0	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (4,8)
Abbruch aus anderen Gründen, Viruslast unter dem Schwellenwert <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	0
Fehlende Daten im relevanten Zeitfenster, aber weiterhin in der Studie	0	0	2 (3,9)	0	0	0	1 (2,4)
Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (Responderrate) wurden nach dem MSDF-Algorithmus bestimmt.							
Datenschnitt: 12.12.2019							
a: Schwellenwert für virologisches Ansprechen: < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml.							
ART = antiretrovirale Therapie; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KI = Konfidenzintervall; MSDF = Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); n = Anzahl Responder; N = Gesamtzahl Patienten; RNA = Ribonukleinsäure; UE = unerwünschte Ereignisse							
Quelle: (23)							

***Resistenzmutationen in der Integrase, die während der Behandlung mit Dolutegravir auftraten (ergänzend dargestellt):***

Bei einem Patienten trat während der Behandlung mit Dolutegravir in der Integrase zusätzlich die Resistenzmutation G118R auf; die Resistenzmutation L74I hatte bereits zu Baseline bestanden. Bei einem anderen Patienten wurde nach dem virologischen Versagen die Resistenzmutation L74I in der Integrase gefunden. Es liegen jedoch keine Daten zum Integrase-Genotyp zu Baseline vor, sodass weder bestätigt noch widerlegt werden kann, dass die Resistenzmutation während der Behandlung mit Dolutegravir auftrat (23).

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3 Endpunkt Morbidität: CD4<sup>+</sup>-Zellzahl – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität: CD4<sup>+</sup>-Zellzahl – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT P1093	<p>Die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl gegenüber Baseline wird zum einen absolut (Zellzahl pro mm<sup>3</sup>) und zum anderen in Prozent ausgewertet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für jeden Erhebungszeitpunkt (12, 24, 32, 40, 48 Wochen nach Behandlungsbeginn) die Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf, ausgewertet mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Baseline-Wert als Kovariate. Dargestellt wird jeweils der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SE) und 95%-Konfidenzintervall (KI). Zur Veranschaulichung wird der Zeitverlauf auch grafisch dargestellt.</li> <li>Veränderung über die Zeit, ausgewertet mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM, Mixed Effect Model for Repeated Measurements) mit den Variablen Baseline-Wert (fester Effekt) und Patient (zufälliger Effekt). Dargestellt wird der LS-MW mit SE und 95%-KI.</li> <li>Deskriptive Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt: Anzahl Patienten, Median zu Baseline, Veränderung gegenüber Baseline (Mittelwert mit Standardabweichung; Median, Minimum, Maximum).</li> </ul> <p>Zur Analyse der prozentualen Veränderung wurden die Daten log-transformiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse zum primären Datenschnitt (14.02.2019): Alle Patienten, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden (Bezeichnung in der Studie: „Proposed Dose Efficacy Population“) und die bis zum Datum des primären Datenschnitts Woche 24 erreichten oder hätten erreichen können.</li> <li>Analyse zum letzten Datenschnitt (12.12.2019): Alle Patienten, die bis zum primären Datenschnitt für die Sicherheit (30.04.2019) mindestens einmal mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden. Dies entspricht der Population für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse.</li> </ul> <p><u>Datenschnitte:</u> Dargestellt werden die Daten des letzten Datenschnitts am 12.12.2019 (zusätzlicher Datenschnitt auf Anforderung der EMA). Die Daten zum primären Datenschnitt am 14.02.2019 werden in Anhang 4-G gezeigt.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für Morbidität: CD4<sup>+</sup>-Zellzahl – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT P1093	nein	ja	ja	ja

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

IMPAACT P1093 ist eine offene Studie, sodass der Endpunkterheber nicht verblindet ist. In die Analyse wurden nach dem ITT-Prinzip alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden (Bezeichnung in der Studie: „Proposed Dose Efficacy Population“). Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

#### **Absolute Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl**

Tabelle 4-53: Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	LS-MW (SE)	95-%-KI
Woche 12	-18,22 (99,98)	[-219,36; 182,91]
Woche 24	155,98 (111,16)	[-67,78; 379,73]
Woche 32	182,76 (99,67)	[-17,76; 383,27]
Woche 40	67,15 (122,97)	[-181,78; 316,08]
Woche 48	194,90 (139,61)	[-87,72; 477,52]
Einheit: Zellen/mm <sup>3</sup>		
Datenschnitt: 12.12.2019		
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SE = Standardfehler		
Quelle: (23)		

In der Studie IMPAACT P1093 stieg bei den mit Dolutegravir behandelten Patienten gemäß ANCOVA-Analyse bis Woche 48 die absolute Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen im Mittel um

194,9 Zellen/mm<sup>3</sup> gegenüber Baseline. Die Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt finden sich in Tabelle 4-53, eine grafische Darstellung in Abbildung 7.

In der MMRM-Analyse (Tabelle 4-54) zeigte sich über die Zeit bis Woche 48 für die absolute Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen im Mittel eine Erhöhung um 118,33 Zellen/mm<sup>3</sup> (LS-MW).

Die absolute Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl je Zeitpunkt ist in Tabelle 4-55 deskriptiv dargestellt.

Die Daten zum primären Datenschnitt (14.02.2019) sind in Anhang 4-G gezeigt.

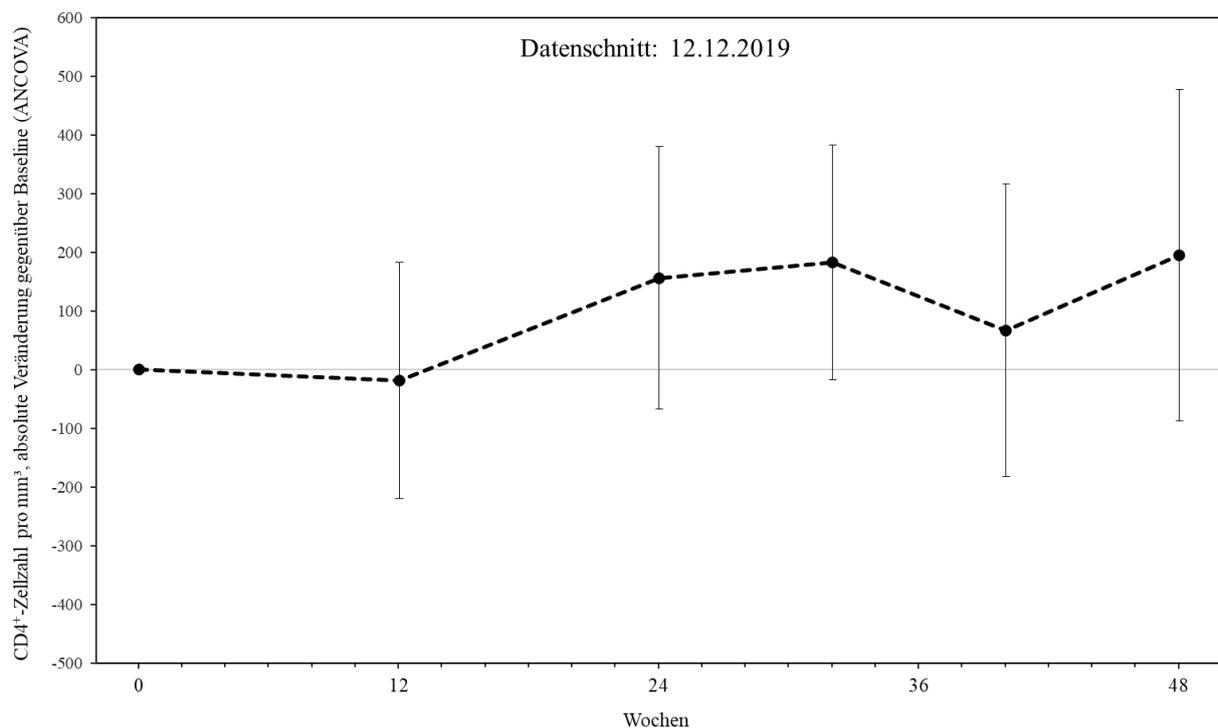


Abbildung 7: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (ANCOVA)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LS-MW (SE)	95%-KI
118,33 (88,45)	[-59,45; 296,11]
Einheit: Zellen/mm <sup>3</sup>	
Datenschnitt: 12.12.2019	
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SE = Standardfehler	
Quelle: (23)	

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline, deskriptive Analyse“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n/N (%)	Median zu Baseline	Absolute Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Median (Min.; Max.)
Baseline	51/51 (100)	1.866	–	–
Woche 12	49/51 (96)	1.866	–18,22 (903,02)	53 (–2.979; 1.950)
Woche 24	48/51 (94)	1.697,5	155,98 (851,11)	301,5 (–2.272; 1.484)
Woche 32	49/51 (96)	1.740	182,76 (997,56)	271 (–3.023; 2.785)
Woche 40	40/51 (78)	1.899	67,15 (1.036,73)	223 (–2.520; 2.755)
Woche 48	40/51 (78)	1.945	194,90 (1.139,77)	243 (–2.163; 2.710)
In die Berechnungen wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorlag.				
Datenschnitt: 14.02.2019				
Max. = Maximum; Min. = Minimum; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patienten mit einem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; N = Gesamtzahl Patienten; SD = Standardabweichung				
Quelle: (23)				

### Prozentuale Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl

Tabelle 4-56: Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	LS-MW (SE)	95-%-KI
Woche 12	8,0 (0,105)	[–12,58; 33,47]
Woche 24	28,7 (0,058)	[14,47; 44,60]
Woche 32	34,5 (0,047)	[22,27; 48,00]
Woche 40	27,2 (0,066)	[11,41; 45,30]
Woche 48	33,0 (0,061)	[17,59; 50,49]
Datenschnitt: 12.12.2019		
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler		
Quelle: (23)		

In der Studie IMPAACT P1093 stieg bei den mit Dolutegravir behandelten Patienten gemäß ANCOVA-Analyse bis Woche 48 der Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen im Mittel um 33,0 % gegenüber Baseline. Die Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt finden sich in Tabelle 4-56, eine grafische Darstellung in Abbildung 8.

In der MMRM-Analyse zeigte sich über die Zeit bis Woche 48 für die Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen im Mittel eine Erhöhung um 25,0 % (LS-MW; Tabelle 4-57).

Die prozentuale Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl je Zeitpunkt ist in Tabelle 4-58 deskriptiv dargestellt.

Die Daten zum primären Datenschnitt (14.02.2019) sind in Anhang 4-G gezeigt.

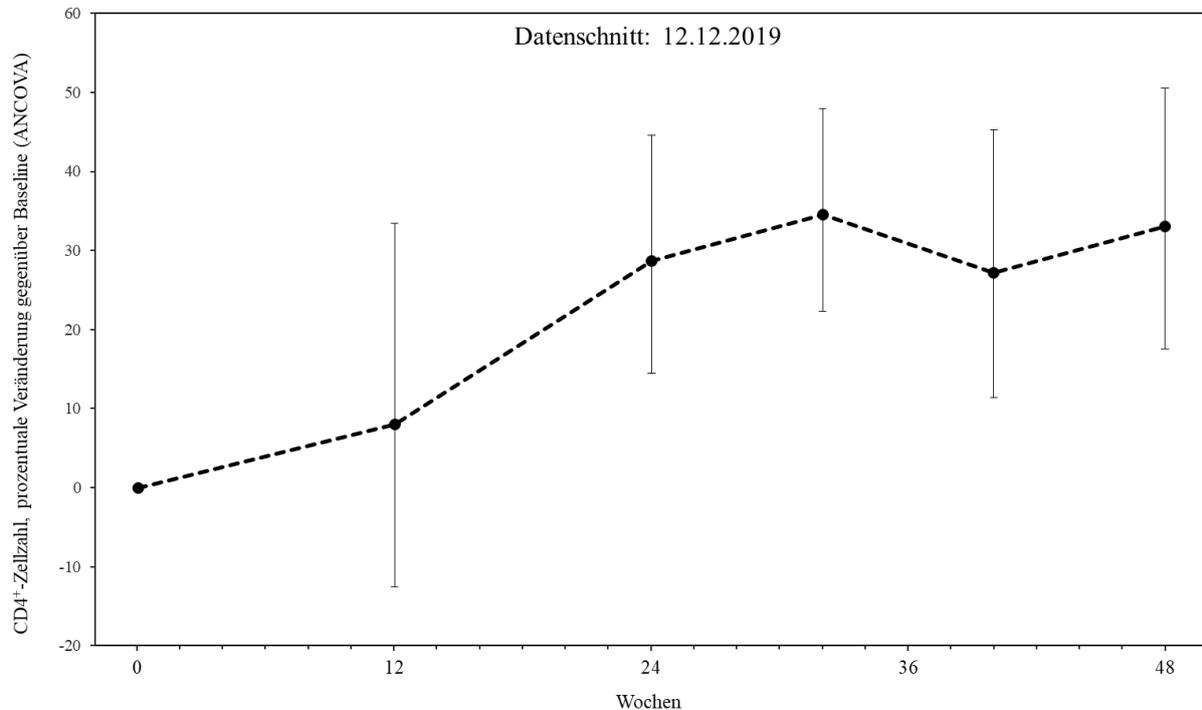


Abbildung 8: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (ANCOVA)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

LS-MW (SE)	95%-KI
25,0 (0,049)	[13,29; 38,02]
Datenschnitt: 12.12.2019	
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SE = Standardfehler	
Quelle: (23)	

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, deskriptive Analyse“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Zeitpunkt	n/N (%)	Median zu Baseline	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Median (Min.; Max.)
Baseline	51/51 (100)	1.866	–	–
Woche 12	49/51 (96)	1.866	125,86 (757,02)	3,48 (–98,81; 5.300)
Woche 24	48/51 (94)	1.697,5	430,62 (2.782,12)	17,78 (–72,78; 19.300)
Woche 32	49/51 (96)	1.740	402,93 (2.567,22)	25,89 (–49,38; 18.000)
Woche 40	40/51 (78)	1.899	936,22 (5.751,55)	14,22 (–76,76; 36.400)
Woche 48	40/51 (78)	1.945	512,34 (3.015,39)	26,00 (–66,23; 19.100)
In die Berechnungen wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorlag.				
Datenschnitt: 12.12.2019				
Max. = Maximum; Min. = Minimum; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patienten mit einem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; N = Gesamtzahl Patienten; SD = Standardabweichung				
Quelle: (23)				

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.4 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMPAACT P1093	<p>Die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden wie folgt analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE, insgesamt und nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) gemäß medizinischem Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (MedDRA)</li> <li>• Schwerwiegende UE (ICH-definierte schwerwiegende UE und Malignitäten), insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT</li> <li>• Schwere UE (DAIDS-Grad <math>\geq 3</math>), insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT</li> <li>• UE, die zum Behandlungsabbruch führten, insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI), insgesamt, schwer und schwerwiegend: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überempfindlichkeit und Hautausschlag</li> <li>○ Immunrekonstitutions-Syndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)</li> <li>○ Leber- und Gallenerkrankungen</li> <li>○ Psychiatrische Erkrankungen</li> <li>○ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</li> <li>○ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</li> <li>○ Erkrankungen der Nieren und Harnwege</li> </ul> </li> </ul> <p>Dargestellt wird jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis inkl. exaktes 95-%-Konfidenzintervall der Prozente.</p> <p>Alle UE wurden als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 22.1 kodiert. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß Division of AIDS (DAIDS) in die Schweregrade 1 (mild), 2 (moderat), 3 (schwer), 4 (potentiell lebensbedrohlich) und 5 (Tod).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Sicherheitspopulation (Bezeichnung in der Studie: „Proposed Dose Safety Population“; alle Patienten, die bis zum primären Datenschnitt mindestens einmal mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden)</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Dargestellt werden die Daten des letzten Datenschnitts am 12.12.2019 (zusätzlicher Datenschnitt auf Anforderung der EMA; Follow-up). Die Daten zum primären Datenschnitt am 30.04.2019 werden in Anhang 4-G gezeigt.</p>
ODYSSEY WB-PK1/2	<p>Die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden wie folgt analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4), insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT</li> <li>• Schwerwiegende UE (als schwerwiegend eingestufte UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von DAIDS-Grad 3/4), insgesamt und nach MedDRA-SOC und -PT</li> <li>• Schwere UE (DAIDS-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> <li>• UE von speziellem Interesse (UESI) insgesamt, schwer und schwerwiegend:</li> </ul>

- Überempfindlichkeit und Hautausschlag
- Immunkonstitutions-Syndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) (MedDRA-PT)
- Leber- und Gallenerkrankungen (MedDRA-SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (MedDRA-SOC)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (MedDRA-SOC)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (MedDRA-SOC)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (MedDRA-SOC)

Dargestellt wird jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis inkl. 95%-Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson.

Alle UE wurden als „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 22.0 codiert. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß Division of AIDS (DAIDS, Version 2.0) in die Schweregrade 1 (mild), 2 (moderat), 3 (schwer), 4 (potentiell lebensbedrohlich) und 5 (Tod).

Analysepopulation: Sicherheitspopulation (Bezeichnung in der Studie: „Safety Intended DTG Dose“; alle Patienten, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden)

Datenschnitt: 28.02.2019

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMPAACT P1093	nein	ja	ja	ja
ODYSSEY WB-PK1/2	nein	ja	ja	ja

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie IMPAACT P1093 ist eine offene Studie, sodass der Endpunkterheber nicht verblindet ist. Auch in der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 war der Endpunkterheber nicht verblindet; die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt in den Prüfbogen aufgenommen und von einem Endpunkt-Begutachtungskomitee (ERC) bewertet, das bezüglich der Behandlungsgruppe verblindet war. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die

mit Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### ***Unerwünschte Ereignisse, Überblick***

#### **IMPAACT P1093**

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Überblick“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Jegliche UE	51 (100) [93,0; 100,0]
Schwerwiegende UE	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Schwere UE (DAIDS-Grad $\geq 3$ )	27 (52,9) [38,5; 67,1]
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	Es traten keine Ereignisse auf.
UE, die zum Tod führten	1 (2) [0,1; 10,5]
Datenschnitt: 12.12.2019	
ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (23)	

In der Studie IMPAACT P1093 erlitt mit Dolutegravir jeder der 51 Patienten mindestens ein UE jeglichen Schweregrades. Schwerwiegende UE ereigneten sich bei sechs Patienten (11,8 %), schwere UE (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ) bei 27 Patienten (52,9 %). Es traten keine UE auf, die zum Behandlungsabbruch führten. Bei einem Patienten (2,0 %) trat ein UE auf, das zum Tod führte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

#### **ODYSSEY WB-PK1/2**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Überblick“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	<b>Patienten mit Ereignis (N = 16) n (%) [95%-KI]</b>
Jegliche UE <sup>a</sup>	5 (31) [11, 59]
Schwerwiegende UE <sup>a</sup>	2 (13) [2, 38]
Schwere UE (DAIDS-Grad $\geq 3$ )	5 (31) [11, 59]

	<b>Patienten mit Ereignis (N = 16) n (%) [95%-KI]</b>
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	Es traten keine Ereignisse auf.
UE, die zum Tode führten	Es traten keine Ereignisse auf.
a: UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4.	
KI = Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (24)	

In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 erlitten mit Dolutegravir fünf der 16 Patienten (31 %) mindestens ein UE (DAIDS-Grad 1/2, das zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führte, oder UE von DAIDS-Grad 3/4). Schwerwiegende UE ereigneten sich bei zwei Patienten (13 %), schwere UE (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ) bei fünf Patienten (31 %). Es traten keine UE auf, die zum Behandlungsabbruch oder zum Tod führten.

### ***Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT***

#### ***IMPAACT P1093***

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis N = 51 n (%) [95%-KI]</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (33,3) [20,8; 47,9]
Augenerkrankungen	7 (13,7) [5,7; 26,3]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (66,7) [52,1; 79,2]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	19 (37,3) [24,1; 51,9]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (47,1) [32,9; 61,5]
Erkrankungen des Immunsystems	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Herzkrankungen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (58,8) [44,2; 72,4]
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Psychiatrische Erkrankungen	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (17,6) [8,4; 30,9]
Untersuchungen	51 (100,0) [93,0; 100,0]

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis N = 51 n (%) [95%-KI]</b>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 12.12.2019	
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (23)	

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Abdominale Raumforderung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Abdominalschmerz	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Abszess	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Akarodermatitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Akute Otitis media	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Alaninaminotransferase erhöht	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Albumin im Blut erniedrigt	17 (33,3) [20,8; 47,9]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (25,5) [14,3; 39,6]
Anaemie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Anaemie aplastisch	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Appetit vermindert	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Arthralgie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Aspartataminotransferase erhöht	9 (17,6) [8,4; 30,9]
Asthenie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Aszites	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Atemgeräusch anomal	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Augenfluss	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Augenjucken	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Ausschlag	9 (17,6) [8,4; 30,9]
Ausschlag makulo-papuloes	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Ausschlag papuloes	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Ausschlag pustuloes	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Belaege im Mund-Rachenraum	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Bikarbonat im Blut erniedrigt	48 (94,1) [83,8; 98,8]
Blaesse der Konjunktiven	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Blase	1 (2,0) [0,1; 10,5]

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Blasiger Hautausschlag	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Cholesterin im Blut erhoecht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Chronische Otitis media	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Dehydratation	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Dermatitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Dermatitis allergisch	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Diarrhoe	14 (27,5) [15,9; 41,7]
Dysphonie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Dyspnoe	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Eisenmangel	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Eisenmangelanaemie	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Erbrechen	17 (33,3) [20,8; 47,9]
Erbrechen bei Kleinkindern	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Erworbene Phimose	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erythem	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Erythem des Perineums	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Fieber	17 (33,3) [20,8; 47,9]
Gastroenteritis	8 (15,7) [7,0; 28,6]
Gastroenteritis durch Parasiten	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Gewicht erniedrigt	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Gewichtszunahme unzureichend	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Giardiasis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Giemen	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Glukose im Blut erhoecht	18 (35,3) [22,4; 49,9]
Glukose im Blut erniedrigt	8 (15,7) [7,0; 28,6]
Haemoglobin erniedrigt	33 (64,7) [50,1; 77,6]
Harnwegsinfektion	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Hautabschuerfung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hautinduration	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hautplaque	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hautverfaerbung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hepatomegalie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Herpes simplex	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Herpes zoster	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Herzgeraesusch	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Husten	30 (58,8) [44,2; 72,4]
Husten mit Auswurf	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hyperreagibilitaet des Bronchialsystems	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hypertrophie der Tonsillen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Immunrekonstitutions-Syndrom	3 (5,9) [1,2; 16,2]

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Impetigo	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Infektion an der Impfstelle	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Infektion der oberen Atemwege	8 (15,7) [7,0; 28,6]
Infektion durch Plasmodium falciparum	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Infizierter Biss	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kalium im Blut erhöht	19 (37,3) [24,1; 51,9]
Kalium im Blut erniedrigt	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Konjunktivitis	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Kopfschmerzen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Krampfanfall	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Kreatinin im Blut erhöht	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Lethargie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lichen urticatus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lipase erhöht	12 (23,5) [12,8; 37,5]
Low density Lipoprotein erhöht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lungenrasseln	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Lymphadenopathie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Mangelernährung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Miliaria	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Mundulzeration	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Mycobacterium avium complex-Infektion	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Nasenverstopfung	9 (17,6) [8,4; 30,9]
Nasopharyngitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Natrium im Blut erhöht	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Natrium im Blut erniedrigt	32 (62,7) [48,1; 75,9]
Neutrophilenzahl erniedrigt	30 (58,8) [44,2; 72,4]
Nichtinfektiöse Myringitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Niesen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Obstipation	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Oherschmerzen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Okulaere Hyperaemie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Orale Candidose	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Otitis media	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Otorrhoe	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Papeln	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Pharyngitis	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Phosphor im Blut erniedrigt	8 (15,7) [7,0; 28,6]
Pneumonie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Pneumonie adenoviral	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Bakterien	1 (2,0) [0,1; 10,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pollakisurie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Proteinurie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pruritus	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Pustel	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Rachenentzündung	9 (17,6) [8,4; 30,9]
Rasselgerausche Lunge	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Raumforderung der Haut	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Reizbarkeit	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Rhinitis	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Rhinorrhoe	15 (29,4) [17,5; 43,8]
Schlecht essender Säugling	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Schmerzen im Oropharynx	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Septisches Exanthem	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Sinusitis bakteriell	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Somnolenz	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Splenomegalie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Stomatitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Tachykardie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Tachypnoe	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Thrombozytenzahl vermindert	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Tinea capitis	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Tinea corporis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Tinea versicolor	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Trommelfellhyperämie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Unerwünschtes Ereignis nach Immunisierung	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Untergewicht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Verwendung der zusätzlichen Atemmuskeln	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Viraler Hautausschlag	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Wärmegefühl	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Weichteilverletzung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Windpocken	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 12.12.2019	
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (23)	

In der Studie IMPAACT P1093 traten mit Dolutegravir am häufigsten UE auf, die der SOC „Untersuchungen“ zuzuordnen sind (bei allen 51 Patienten, 100 %), gefolgt von UE der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (bei 34 Patienten, 66,7 %).

Das häufigste einzelne UE in der Studie IMPAACT P1093 war „Bikarbonat im Blut erniedrigt“ (bei 48 Patienten, 94,1 %).

### ODYSSEY WB-PK1/2

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-SOC“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MedDRA-SOC	Patienten mit Ereignis (N = 16) n (%) [95%-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (13) [2, 38]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6) [0, 30]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (13) [2, 38]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6) [0, 30]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.0 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
KI = Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (24)	

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-PT“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MedDRA-PT	Patienten mit Ereignis (N=16) n (%) [95%-KI]
Anaemie	2 (13) [2, 38]
Diarrhoe	1 (6) [0, 30]
Infektion der unteren Atemwege	1 (6) [0, 30]
Mangelernährung	1 (6) [0, 30]
Neutropenie	1 (6) [0, 30]
Otitis media	1 (6) [0, 30]
Pneumonie	1 (6) [0, 30]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.0 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	

MedDRA-PT	Patienten mit Ereignis (N=16) n (%) [95%-KI]
KI = Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (24)	

In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 traten mit Dolutegravir am häufigsten UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (bei jeweils zwei Patienten, 13 %).

Das häufigste einzelne UE in der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 war Anämie (bei zwei Patienten, 13 %), alle anderen UE ereigneten sich jeweils nur bei einem Patienten.

### **Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT**

#### IMPAACT P1093

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MedDRA-SOC	Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Immunsystems	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 12.12.2019	
ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)	
Quelle: (23)	

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MedDRA-PT	Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Diarrhoe	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Gastroenteritis	2 (3,9) [0,5; 13,5]

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Herpes zoster	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Immunkonstitutions-Syndrom	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Infektion durch Plasmodium falciparum	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Mycobacterium avium complex-Infektion	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Pneumonie adenoviral	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 12.12.2019	
ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term)	
Quelle: (23)	

In der Studie IMPAACT P1093 traten mit Dolutegravir am häufigsten schwerwiegende UE auf, die der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuzuordnen sind (bei sechs Patienten, 11,8 %).

Die häufigsten schwerwiegenden UE in der Studie IMPAACT P1093 waren Gastroenteritis, Immunkonstitutions-Syndrom und Pneumonie (bei jeweils zwei Patienten, 3,9 %).

### ODYSSEY WB-PK1/2

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-SOC“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N=16) n (%) [95%-KI]</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (13) [2, 38]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6) [0, 30]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.0 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
KI = Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)	
Quelle: (24)	

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von DAIDS-Grad 3/4) nach MedDRA-PT“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MedDRA-PT	Patienten mit Ereignis (N=16) n (%) [95%-KI]
Infektion der unteren Atemwege	1 (6) [0, 30]
Mangelernahrung	1 (6) [0, 30]
Otitis media	1 (6) [0, 30]
Pneumonie	1 (6) [0, 30]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.0 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
KI = Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term)	
Quelle: (24)	

In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 traten mit Dolutegravir am häufigsten schwerwiegende UE auf, die der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuzuordnen sind (bei zwei Patienten, 13 %).

Es gab in der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 kein schwerwiegendes UE, das sich bei mehr als einem Patienten (6 %) ereignete.

### **Schwere UE (DAIDS-Grad $\geq 3$ ) nach MedDRA-SOC und -PT**

#### IMPAACT P1093

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MedDRA-SOC	Patienten mit Ereignis N = 51 n (%) [95%-KI]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Untersuchungen	21 (41,2) [27,6; 55,8]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis N = 51 n (%) [95-%-KI]</b>
Datenschnitt: 12.12.2019	
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)	
Quelle: (23)	

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Gesamt (N=51) n (%) [95-%-KI]</b>
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Anaemie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Bikarbonat im Blut erniedrigt	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Dehydratation	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Diarrhoe	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Dyspnoe	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Fieber	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Gastroenteritis	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Glukose im Blut erniedrigt	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Haemoglobin erniedrigt	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Herpes zoster	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Infektion durch Plasmodium falciparum	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kalium im Blut erhöht	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Krampfanfall	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kreatinin im Blut erhöht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lipase erhöht	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Mycobacterium avium complex-Infektion	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Natrium im Blut erhöht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (21,6) [11,3; 35,3]
Phosphor im Blut erniedrigt	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Pneumonie adenoviral	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Thrombozytenzahl vermindert	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 12.12.2019	

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Gesamt (N=51) n (%) [95-%-KI]</b>
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term)	
Quelle: (23)	

In der Studie IMPAACT P1093 traten mit Dolutegravir am häufigsten schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) auf, die der SOC „Untersuchungen“ zuzuordnen sind (bei 21 Patienten, 41,2 %).

Das häufigste schwere UE in der Studie IMPAACT P1093 war „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (bei elf Patienten, 21,6 %). Alle anderen schweren UE ereigneten sich bei höchstens vier Patienten (7,8 %).

### ODYSSEY WB-PK1/2

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) nach MedDRA-SOC“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 16) n (%) [95-%-KI]</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (13) [2, 38]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (6) [0, 30]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (13) [2, 38]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (6) [0, 30]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.0 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
KI = Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)	
Quelle: (24)	

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) nach MedDRA-PT“ aus Studie ODYSSEY WB-PK1/2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Patienten mit Ereignis (N = 16) n (%) [95-%-KI]</b>
Anaemie	2 (13) [2, 38]
Diarrhoe	1 (6) [0, 30]
Infektion der unteren Atemwege	1 (6) [0, 30]
Mangelernährung	1 (6) [0, 30]
Neutropenie	1 (6) [0, 30]

	<b>Patienten mit Ereignis (N = 16) n (%) [95%-KI]</b>
Otitis media	1 (6) [0, 30]
Pneumonie	1 (6) [0, 30]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.0 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
KI = Konfidenzintervall der Prozente nach Clopper-Pearson; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term)	
Quelle: (24)	

In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 traten mit Dolutegravir am häufigsten schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (bei jeweils zwei Patienten, 13 %).

Das häufigste schwere UE in der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 war Anämie (bei zwei Patienten, 13 %). Alle anderen schweren UE ereigneten sich jeweils bei höchstens einem Patienten (6 %).

#### ***UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT***

Weder in IMPAACT P1093 noch in ODYSSEY WB-PK1/2 trat mit Dolutegravir ein UE auf, das zum Behandlungsabbruch führte.

#### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)***

Überempfindlichkeit und Hautausschlag: Dieses UESI trat mit Dolutegravir nicht auf, weder in IMPAACT P1093 noch in ODYSSEY WB-PK1/2.

Immunrestitutions-Syndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS): In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei drei Patienten (5,9 %) auf (Tabelle 4-63). Das UESI war bei zwei Patienten (3,9 %) schwerwiegend (Tabelle 4-67), aber bei keinem Patienten schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-71). In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 trat dieses UESI nicht auf.

Leber- und Gallenerkrankungen: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei zwei Patienten (3,9 %) auf (Tabelle 4-63). Das UESI war in keinem Fall schwerwiegend (Tabelle 4-67) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-71). In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 trat dieses UESI nicht auf.

Psychiatrische Erkrankungen: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei zwei Patienten (3,9 %) auf (Tabelle 4-63). Das UESI war in keinem Fall

schwerwiegend (Tabelle 4-67) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-71). In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 trat dieses UESI nicht auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei 24 Patienten (47,1 %) auf (Tabelle 4-63). Das UESI war bei einem Patienten (2,0 %) schwerwiegend (Tabelle 4-67) und bei einem Patienten (2,0 %) schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-71). In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 trat dieses UESI bei einem Patienten (6 %) auf (Tabelle 4-65), es war schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ , Tabelle 4-73), aber nicht schwerwiegend (Tabelle 4-69).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei einem Patienten (2,0 %) auf (Tabelle 4-63). Das UESI war in keinem Fall schwerwiegend (Tabelle 4-67) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-71). In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 trat dieses UESI nicht auf.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei zwei Patienten (3,9 %) auf (Tabelle 4-63). Das UESI war in keinem Fall schwerwiegend (Tabelle 4-67) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-71). In der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 trat dieses UESI nicht auf.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### **4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Subgruppenanalysen wurden aufgrund der geringen Patientenzahl in den Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 nicht durchgeführt.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-75: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Ge-sponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Einarmige klinische Studien</b>						
IMPAACT P1093	Ja	Nein	Ja	Ja (21)	Ja (19)	Nein
ODYSSEY WB-PK1/2	Ja	Nein	Ja	Ja (22)	Ja (20)	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Als Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren mit HIV-1-Infektion werden die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 vorgelegt.

#### Studienqualität

Bei IMPAACT P1093 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Hintergrundtherapie.

Die ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Substudie der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ODYSSEY, welche als multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase II/III die Wirksamkeit und Sicherheit einer Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie (ART) im Vergleich zum Therapiestandard bei Kindern und Jugendlichen  $< 18$  Jahre zur Behandlung der HIV-1-Infektion untersucht.

Die ODYSSEY-Studie wurde von der PENTA-Stiftung als große randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit der DTG-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zur Standardbehandlung (SOC) bei Kindern, die mit der Erstlinientherapie beginnen oder zur Zweitlinientherapie wechseln, zu untersuchen.

Um die Pharmakokinetik-Daten von IMPAACT P1093 (Zulassungsstudie) im Rahmen des Zulassungsantrags zu ergänzen und die Dosierungsempfehlungen anzupassen, erhielt ViiV Healthcare von der PENTA-Stiftung die Erlaubnis, vertrauliche Daten aus zwei gewichtsbandbasierten Pharmakokinetik-Substudien (ODYSSEY WB-PK1/2), die in die laufende ODYSSEY-Studie eingeschlossen wurden, für regulatorische Zwecke zu verwenden.

ViiV Healthcare hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der ODYSSEY-Studie. Die PENTA-Stiftung ist der Sponsor der Studie und damit allein für deren Durchführung verantwortlich. ViiV Healthcare hat daher keine Datenhoheit.

Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 diente der Untersuchung von Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit einer DTG-basierten ART über 96 Wochen bei Kindern und Jugendlichen  $< 18$  Jahre und  $\geq 3$  kg, die zur Behandlung der HIV-1-Infektion mit einer Erstlinien-ART beginnen (therapienaiv) oder auf eine Zweitlinien-ART wechseln

(therapieerfahren). Dementsprechend stellt die ODYSSEY WB-PK1/2 keine vergleichenden Daten zur Verfügung.

### **Evidenzstufe**

Entsprechend des einarmigen Designs von IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 sind beide Studien der Evidenzstufe IV zuzuordnen (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien; Evidenzklassifizierung gemäß AM-NutzenV, § 5, Abs. 6 und 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerO G-BA (3, 25)).

### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dolutegravir dargestellt werden, sind als patientenrelevant anerkannt.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Infektion mit HIV-1 ist Ursache von AIDS. In den vergangenen Jahren ist die Zahl hochwirksamer und weitestgehend gut verträglicher Wirkstoffe für die antiretrovirale Therapie

(ART) von HIV-1 gestiegen. Mittels einer ART kann die Virusreplikation in der Regel eingedämmt werden, was die Progression zu AIDS langfristig aufhalten kann. Dennoch ist es bisher nicht möglich, eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren im einzelnen Patienten zu erreichen. Damit ist eine lebenslange und ununterbrochene Therapie für HIV-1-Infizierte weiterhin unabdingbar. Dieser Umstand betrifft insbesondere auch die vulnerable Patientengruppe der Säuglinge und Kleinkinder, wobei die Behandlung von HIV-1-Infektionen im pädiatrischen Bereich mit besonderen Herausforderungen verbunden ist. Säuglinge und Kleinkinder erfahren meist einen deutlich aggressiveren Verlauf als Erwachsene, der durch eine höhere Viruslast gekennzeichnet ist (1). 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-1-Medikamenten für diese Altersgruppe zugelassen, sodass weiterhin ein hoher ungedeckter Bedarf an potenten antiretroviralen Medikamenten besteht, die für diese vulnerable Patientengruppe geeignet ist (26, 27). Dolutegravir vereint hohe antiretrovirale Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere mit einer altersgerechten Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und eignet sich daher besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Dolutegravir für Kinder von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre mit einem Gewicht von  $\geq 3$  kg in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Die vorgelegten Daten bestätigen die Wirksamkeit von Dolutegravir zur Behandlung von HIV-1-Infektionen in dieser Altersgruppe. So zeigen die Daten der Studie IMPAACT P1093 ein virologisches Ansprechen (definiert als Erreichen einer Viruslast von  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/mL) bei 64,3 % der Studienteilnehmer nach einer Behandlung mit Dolutegravir über einen Zeitraum von 48 Wochen. Dies kann bei Säuglingen und Kleinkindern angesichts des meist aggressiven Verlaufs der HIV-1-Infektion mit hoher Viruslast (1) als guter Wert eingestuft werden. Die Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl im Zeitverlauf spiegelt ein immunologisches Ansprechen der Therapie wider: Bei Behandlung mit Dolutegravir zeigte sich nach 48 Wochen gegenüber Baseline ein mittlerer Anstieg im prozentualen Anteil der CD4<sup>+</sup>-Zellen von 25,0 % und um 118,33 Zellen/mm<sup>3</sup> in der absoluten Zahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen. Zusammengenommen zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Dolutegravir in den zentralen Morbiditätsendpunkten.

Daten zur Sicherheit liegen aus beiden Studien vor. In IMPAACT P1093 wurden bei allen zur Analyse herangezogenen Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet, die jedoch zumeist mild oder moderat waren. Schwerwiegende UE traten bei 11,8 % der Patienten auf, schwere UE (Grad  $\geq 3$  gemäß Division of AIDS (DAIDS)) bei 52,9 %. Es ereigneten sich keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Bei einem Patienten trat ein UE auf, welches zum Tode führte, aber wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In der

Studie ODYSSEY WB-PK1/2 traten insgesamt bei 31 % der Studienteilnehmer in der analysierten Altersgruppe unerwünschte Ereignisse auf, schwerwiegende UE ereigneten sich bei 13 % der Patienten, schwere UE (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ) bei 31 %. Es ereigneten sich keine UE, die zum Behandlungsabbruch oder zum Tode führten. Entsprechend belegen die im Dossier dargestellten Daten eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil für Dolutegravir zur Behandlung von Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren.

Tabelle 4-76 fasst die Ergebnisse der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 zusammen.

Tabelle 4-76: Ergebniszusammenfassung der Studienergebnisse

Endpunkt	Ergebnisse IMPAACT P1093 <sup>a</sup> Dolutegravir		Ergebnisse ODYSSEY WB-PK1/2 <sup>b</sup> Dolutegravir	
	N	Ergebnis	N	Ergebnis
<b>Mortalität</b>				
<i>Siehe unerwünschte Ereignisse</i>				
<b>Morbidität</b>				
<b>Virologisches Ansprechen:</b> Anteil Patienten mit $< 50$ HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 48), <i>n</i> (%)	51	27/42 (64,3)	Nicht erhoben	
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl:</b> Absolute Veränderung (Zellen/mm <sup>3</sup> ) gegenüber Baseline im Zeitverlauf (MMRM), <i>LS-MW</i> ( <i>SE</i> )	51	118,33 (88,45)		
<b>CD4<sup>+</sup>-Zellzahl:</b> Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (MMRM), <i>LS-MW</i> ( <i>SE</i> )	51	25,0 (0,049)		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>				
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>				
Jegliche UE, <i>n</i> (%)	51	51 (100,0)	16	5 (31,3) <sup>c</sup>
Schwerwiegende UE, <i>n</i> (%)	51	6 (11,8)	16	2 (12,5) <sup>c</sup>
Schwere UE (DAIDS-Grad $\geq 3$ )	51	27 (52,9)	16	5 (31,3)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten, <i>n</i> (%)	51	Es traten keine Ereignisse auf	16	Es traten keine Ereignisse auf
UE, die zum Tode führten, <i>n</i> (%)	51	1 (2,0) <sup>d</sup>	16	Es traten keine Ereignisse auf
a: Datenschnitt 12.12.2019 (neuester Datenschnitt)				
b: Datenschnitt 28.02.2019				
c: UE von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führten, sowie alle UE von DAIDS-Grad 3/4				
d: eingestuft als „wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend“				

Endpunkt	Ergebnisse IMPAACT P1093 <sup>a</sup> Dolutegravir		Ergebnisse ODYSSEY WB-PK1/2 <sup>b</sup> Dolutegravir	
	N	Ergebnis	N	Ergebnis
AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome; CD4: Cluster of Differentiation 4; DAIDS: Division of AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome); HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwert; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Effect Model for Repeated Measurements); PK: Pharmakokinetik; RNA: Ribonukleinsäure; SE: Standardfehler (Standard Error); UE: Unerwünschte Ereignisse; WB: Weight Band;				

Die dargestellten Daten bestätigen die Eignung von Dolutegravir für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Säuglingen und Kindern in der Altersgruppe von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre. Die speziellen Anforderungen an ART-Wirkstoffe zum Einsatz bei dieser vulnerablen Population erfüllt Dolutegravir vollumfänglich: Neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer guten Verträglichkeit, einem geringen Wechselwirkungspotential und einer hohen Resistenzbarriere ist der Wirkstoff in einer altersgerechten Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar, die gerade die bei dieser Population so wichtige Therapietreue unterstützen kann.

#### Fazit:

Die HIV-Infektion hat sich aufgrund der rasanten Weiterentwicklung hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt, die mitunter sehr gut behandelbar ist. Mittlerweile stehen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlempfinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die Einführung von Kombinationsregimen als Eintablettenregime, bei Erwachsenen im Vordergrund. Anders stellt sich die Situation für Säuglinge und Kleinkinder dar. Insbesondere im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren besteht trotz der derzeit verfügbaren Medikamente noch immer ein dringender Bedarf an potenten antiretroviralen Wirkstoffen. Dies betrifft allen voran die Core Agents. Hier besteht dringender Handlungsbedarf, denn eine HIV-Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern verläuft deutlich aggressiver als dies bei Erwachsenen der Fall ist und führt unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tod (28). WHO/Unitaid und die DNDi weisen explizit darauf hin, dass neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Darreichungsform essentiell für eine optimale Therapietreue sind (29). Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich), Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie (ART) bei (28, 29). Diese Kriterien werden jedoch von den bisher in dieser Altersgruppe zugelassenen Core Agents nicht oder nur sehr eingeschränkt erfüllt. So können insbesondere Kinder Übelkeit und Ängste aufgrund des toxischen Geschmacks empfinden, was sich negativ auf die Therapietreue auswirkt. Derzeit erfüllt keine im Indikationsbereich zugelassene ART alle von der WHO/Unitaid geforderten Standards für eine optimale pädiatrische ART.

Im Gegensatz dazu wird der Wirkstoff Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen den oben genannten Anforderungen der WHO/Unitaid und

DNDi an eine Therapie speziell für Kinder und Säuglinge im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre gerecht. Dolutegravir zeichnet sich durch seine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, seine gute Verträglichkeit, sein geringes Wechselwirkungspotential und hohe Resistenzbarriere aus. Darüber hinaus eignet sich die altersgerechte Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. Diese Formulierung macht den Wirkstoff auch für diese Altersklasse einfach einzunehmen und ist daher förderlich für die Therapietreue (Adhärenz) – eine Grundvoraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg einer ART. Eine Übertragung formativer Evidenz auf die hier relevante pädiatrische Population ist nicht möglich. Dolutegravir weist jedoch über alle Altersgruppen hinweg vergleichbare pharmakologische Eigenschaften auf und mit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden vergleichbare Wirkstoffspiegel wie mit der Filmtablette erreicht. Daher ist davon auszugehen, dass bei Kindern im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren eine vergleichbare antiretrovirale Wirksamkeit wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Die Bedeutung von Dolutegravir als Komponente der ART für Säuglinge und Kleinkinder zeigt sich ebenfalls in den Leitlinien der WHO und des PENTA, die die Verwendung von Dolutegravir bereits vor der Zulassung empfohlen (5–7). Aufgrund seiner Zulassung sowie seiner Applikationsform deckt Dolutegravir als Suspension zum Einnehmen einen bestehenden Versorgungsbedarf für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren. Mit Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht den Ärzten eine kleinkindgerechte therapeutische Option zur Verfügung.

Dolutegravir bietet in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen der besonders vulnerablen Population der HIV-1-infizierten Säuglinge und Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren einen therapeutisch bedeutsamen, patientenrelevanten Vorteil. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lässt sich der Zusatznutzen nur als zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten, jedoch nicht quantifizieren, da die derzeitige wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht erlaubt. Daher wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	nicht quantifizierbar
Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren	nicht quantifizierbar

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Trifft nicht zu.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Daten der zulassungsrelevanten Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Diese Studien sind die bestverfügbare Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel (Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) in der relevanten Population (Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre).

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 vor. Diese Daten werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. ViiV Healthcare stehen keine Daten aus der RCT ODYSSEY zur Verfügung. Nur die Daten aus der Pharmakokinetik-Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 sind zugänglich und werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Trifft nicht zu. Die dargestellten Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant bzw. allgemein anerkannte Surrogate im vorliegenden Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion (virologisches

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Ansprechen, CD4<sup>+</sup>-Zellzahl). Siehe Abschnitt 4.2.5.2 für weitere Ausführungen zur Patientenrelevanz der Endpunkte.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay: Stand: Januar 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 01.12.2020 B3, in Kraft getreten am 02. Dezember 2020 [Zuletzt geprüft am 11.12.2020]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-02.pdf).
4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Internist (Berl) 2008; 49(6):688–93. doi: 10.1007/s00108-008-2138-4.
5. World Health Organisation. Updated Recommendations On First-Line And Second-Line Antiretroviral Regimens And Post-Exposure Prophylaxis And Recommendations On Early Infant Diagnosis Of HIV, Dezember 2018 [Zuletzt geprüft am 07.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>.
6. World Health Organisation. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, Policy brief, July 2019 [Zuletzt geprüft am 04.09.2020]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>.
7. Penta Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Penta HIV first and second line antiretroviral treatment guidelines 2019 [Zuletzt geprüft am 07.09.2020]. Verfügbar unter: <https://penta-id.org/news/guidelines/penta-hiv-1st-and-2nd-line-antiretroviral-treatment-guidelines-2019/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-156; 09. September 2020.
9. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf).

10. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020 [Zuletzt geprüft am 11.12.2020]. Verfügbar unter: <https://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; 2020 [Zuletzt geprüft am 07.10.2020]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf).
12. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *Journal of the Medical Library Association* : JMLA 2006; 94(1):41–7.
13. ViiV Healthcare GmbH. Suche im Studienregister: ICTRP Search Portal der WHO aufgrund der Pandemielage nicht erreichbar. Stand: 03.12.2020.
14. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 9 vom 03.09.2020 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion/view>.
15. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf).
16. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3055/2017-09-21_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-277_BAnz.pdf).
17. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung: Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V; 2004 [Zuletzt geprüft am 12.10.2020].

- Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-233/2004-05-06-Abschluss-HIV.pdf>.
19. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents: NCT01302847, P1093 | 11773 | 2010-020988-20 | IMPAACT P1093; 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847>.
  20. Fondazione PENTA ONLUS. A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART: 2014-002632-14, ODYSSEY(PENTA20) [Zuletzt geprüft am 29.09.2020]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002632-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14).
  21. ViiV Healthcare. Clinical Study Report: Phase I/II, Multi-Center, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Dolutegravir (GSK1349572), a Novel Integrase Inhibitor, in Combination Regimens in HIV-1 Infected Infants, Children and Adolescents: Cohorts I-V, Interim Report; 2019.
  22. ViiV Healthcare. Clinical Study Report: ODYSSEY (PENTA 20): A Randomized Trial of Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care in Children with HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART: Interim Results from 2 Pharmacokinetic Sub-studies; 2019.
  23. ViiV Healthcare. Analysen IMPAACT P1093 für das Nutzendossier; 2020.
  24. ViiV Healthcare. Analysen ODYSSEY WB-PK1/2 für das Nutzendossier; 2020.
  25. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [Zuletzt geprüft am 12.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
  26. 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.
  27. 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](https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/11/DNDi_PaediatricHIV_2019.pdf).
  28. DNDi, Drugs for Neglected Diseases. Pediatric HIV [Zuletzt geprüft am 08.09.2020]. Verfügbar unter: <https://dndi.org/diseases/paediatric-hiv/facts/>.
  29. World Health Organisation, Unitaaid. Toolkit for research and development of paediatric antiretroviral drugs and formulations; Juli 2018 [Zuletzt geprüft am 07.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/hiv/pub/research-dev-toolkit-paediatric-arv-drug-formulation/en/>.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-78: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (1)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dolutegravir*	1.224
2	gsk1349572* OR "sgsk1349572*" OR "s gsk1349572*" OR "s-gsk1349572*" OR s/gsk1349572* or "s_gsk1349572*" OR "gsk 1349572*" OR "sgsk 1349572*" OR "s gsk 1349572*" OR "s-gsk 1349572*" OR "s/gsk 1349572*" or "s_gsk 1349572"	46
3	tivicay*	24
4	DTG	1.982
5	"1051375-16-6"	1
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.856
7	HIV[MeSH Terms] OR HIV Infection[MeSH Terms]	319.853
8	HIV[Title/Abstract] OR HIV-1[Title/Abstract] OR HIV1[Title/Abstract]	319.614
9	human[Title/Abstract] AND (("immun*" [Title/Abstract] AND "defic*" [Title/Abstract]) OR "immunodefic*" [Title/Abstract] OR "immuno-def*" [Title/Abstract]) AND virus[Title/Abstract]	95.074
10	Acquired Immunodeficiency Syndrome[MeSH Terms]	76.447
11	AIDS[Title/Abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome"[Title/Abstract] OR (acquir*[Title/Abstract] AND immun*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract])	163.048
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	458.751
13	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	864.224
14	#6 AND #12 AND #13	148

Tabelle 4-79: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Elsevier Embase	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (1)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir*	3.436
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	123
3	tivicay*	128
4	DTG*	4.018
5	'1051375-16-6':rn	2.673
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6.634
7	'hiv'/exp OR 'hiv infection'/exp	491.052
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	407.444
9	(human NEXT/1 immun* NEXT/1 virus):ti,ab,kw	99.273
10	'acquired immunodeficiency syndrome'/exp	141.315
11	AIDS:ti,ab,kw OR 'acquired immunodeficiency syndrome':ti,ab,kw OR (acquir*:ti,ab,kw AND immun*:ti,ab,kw AND syndrom*:ti,ab,kw)	201.840
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	610.410
13	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.860.721
14	#6 AND #12 AND #13	430

Tabelle 4-80: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir* (Word variations have been searched)	503
2	*1349572* (Word variations have been searched)	52
3	tivicay* (Word variations have been searched)	35
4	dtg* (Word variations have been searched)	407
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	630
6	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3.070
7	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	12.528
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	26.038
9	human:ti,ab,kw NEXT/1 immun*:ti,ab,kw NEXT/1 virus:ti,ab,kw	11.272
10	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	1.954
11	AIDS:ti,ab,kw OR 'acquired immunodeficiency syndrome':ti,ab,kw OR (acquir*:ti,ab,kw AND immun*:ti,ab,kw AND syndrom*:ti,ab,kw)	11.432
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	31.922
13	#5 AND #12	511
14	#13 in „Trials“	501

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu. Da sich in der Suche nach RCT (Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-A1) zeigte, dass es keine RCT zu Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre mit verfügbaren Daten gibt, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-81: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – nicht randomisierte vergleichende Studien

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir*	1.224
2	gsk1349572* OR "sgsk1349572*" OR "s gsk1349572*" OR "s-gsk1349572*" OR "s/gsk1349572*" or "s_gsk1349572*" OR "gsk 1349572*" OR "sgsk 1349572*" OR "s gsk 1349572*" OR "s-gsk 1349572*" OR "s/gsk 1349572*" or "s_gsk 1349572"	46
3	tivicay*	24
4	DTG*	1.982
5	"1051375-16-6"	1
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.856
7	HIV[MeSH Terms] OR HIV Infection[MeSH Terms]	319.853
8	HIV[Title/Abstract] OR HIV-1[Title/Abstract] OR HIV1[Title/Abstract]	319.614
9	human[Title/Abstract] AND (("immun*" [Title/Abstract] AND "defic*" [Title/Abstract]) OR "immunodefic*" [Title/Abstract] OR "immuno-def*" [Title/Abstract]) AND virus[Title/Abstract]	95.074
10	Acquired Immunodeficiency Syndrome[MeSH Terms]	76.447
11	AIDS[Title/Abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome"[Title/Abstract] OR (acquir*[Title/Abstract] AND immun*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract])	163.048
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	458.751
13	#6 AND #12	1.191

Tabelle 4-82: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - nicht randomisierte vergleichende Studien

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Elsevier Embase	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir*	3.436
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	123
3	tivicay*	128
4	DTG*	4.018
5	'1051375-16-6':rn	2.673
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6.634
7	'hiv'/exp OR 'hiv infection'/exp	491.052
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	407.444
9	(human NEXT/1 immun* NEXT/1 virus):ti,ab,kw	99.273
10	'acquired immunodeficiency syndrome'/exp	141.315
11	AIDS:ti,ab,kw OR 'acquired immunodeficiency syndrome':ti,ab,kw OR (acquir*:ti,ab,kw AND immun*:ti,ab,kw AND syndrom*:ti,ab,kw)	201.840
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	610.410
13	#6 AND #12	3.302

Tabelle 4-83: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - nicht randomisierte vergleichende Studien

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir* (Word variations have been searched)	503
2	*1349572* (Word variations have been searched)	52
3	tivicay* (Word variations have been searched)	35
4	dtg* (Word variations have been searched)	407
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	630
6	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3.070
7	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	12.528
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	26.038
9	human:ti,ab,kw NEXT/1 immun*:ti,ab,kw NEXT/1 virus:ti,ab,kw	11.272
10	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	1.954
11	AIDS:ti,ab,kw OR 'acquired immunodeficiency syndrome':ti,ab,kw OR (acquir*:ti,ab,kw AND immun*:ti,ab,kw AND syndrom*:ti,ab,kw)	11.432
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	31.922
13	#5 AND #12	511
14	#13 in „Trials“	501

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Tabelle 4-84: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE – weitere Untersuchungen

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir*	1.224
2	gsk1349572* OR "sgsk1349572*" OR "s gsk1349572*" OR "s-gsk1349572*" OR "s/gsk1349572*" or "s_gsk1349572*" OR "gsk 1349572*" OR "sgsk 1349572*" OR "s gsk 1349572*" OR "s-gsk 1349572*" OR "s/gsk 1349572*" or "s_gsk 1349572"	46
3	tivicay*	24
4	DTG*	1.982
5	"1051375-16-6"	1
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2.856
7	HIV[MeSH Terms] OR HIV Infection[MeSH Terms]	319.853
8	HIV[Title/Abstract] OR HIV-1[Title/Abstract] OR HIV1[Title/Abstract]	319.614
9	human[Title/Abstract] AND (("immun*" [Title/Abstract] AND "defic*" [Title/Abstract]) OR "immunodefic*" [Title/Abstract] OR "immuno-def*" [Title/Abstract]) AND virus[Title/Abstract]	95.074
10	Acquired Immunodeficiency Syndrome[MeSH Terms]	76.447
11	AIDS[Title/Abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome"[Title/Abstract] OR (acquir*[Title/Abstract] AND immun*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract])	163.048
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	458.751
13	#6 AND #12	1.191

Tabelle 4-85: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE – weitere Untersuchungen

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Elsevier Embase	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir*	3.436
2	gsk1349572* OR sgsk1349572* OR 's gsk1349572*' OR 's-gsk1349572*' OR 's/gsk1349572*' OR 's_gsk1349572*' OR 'gsk 1349572*' OR 'sgsk 1349572*' OR 's gsk 1349572*' OR 's-gsk 1349572*' OR 's/gsk 1349572*' OR 's_gsk 1349572*'	123
3	tivicay*	128
4	DTG*	4.018
5	'1051375-16-6':rn	2.673
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6.634
7	'hiv'/exp OR 'hiv infection'/exp	491.052
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	407.444
9	(human NEXT/1 immun* NEXT/1 virus):ti,ab,kw	99.273
10	'acquired immunodeficiency syndrome'/exp	141.315
11	AIDS:ti,ab,kw OR 'acquired immunodeficiency syndrome':ti,ab,kw OR (acquir*:ti,ab,kw AND immun*:ti,ab,kw AND syndrom*:ti,ab,kw)	201.840
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	610.410
13	#6 AND #12	3.302

Tabelle 4-86: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials – weitere Untersuchungen

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	01.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir* (Word variations have been searched)	503
2	*1349572* (Word variations have been searched)	52
3	tivicay* (Word variations have been searched)	35
4	dtg* (Word variations have been searched)	407
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	630
6	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3.070
7	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	12.528
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	26.038
9	human:ti,ab,kw NEXT/1 immun*:ti,ab,kw NEXT/1 virus:ti,ab,kw	11.272
10	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	1.954
11	AIDS:ti,ab,kw OR 'acquired immunodeficiency syndrome':ti,ab,kw OR (acquir*:ti,ab,kw AND immun*:ti,ab,kw AND syndrom*:ti,ab,kw)	11.272
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	31.922
13	#5 AND #12	511
14	#13 in „Trials“	501

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-87: Suche in clinicaltrials.gov - RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg [OTHER TERMS]
Treffer	276

Tabelle 4-88: Suche in EU-CTR - RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR "s-gsk1349572" OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	76

Tabelle 4-89: Suche in WHO ICTRP - RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	- (Suche konnte nicht durchgeführt werden, da die Datenbank nicht erreichbar war) (2)

### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu. Da sich in der Suche nach RCT (Abschnitt 4.3.1.1.3 und Anhang 4-B1) zeigte, dass es keine RCT zu Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre mit verfügbaren Daten gibt, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-90: Suche in clinicaltrials.gov - nicht randomisierte vergleichende Studien

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg [OTHER TERMS]
Treffer	276

Tabelle 4-91: Suche in EU-CTR – RCT - nicht randomisierte vergleichende Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR "s-gsk1349572" OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	76

Tabelle 4-92: Suche in WHO ICTRP - nicht randomisierte vergleichende Studien

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	- (Suche konnte nicht durchgeführt werden, da die Datenbank nicht erreichbar war) (2)

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Tabelle 4-93: Suche in clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg [OTHER TERMS]
Treffer	276

Tabelle 4-94: Suche in EU-CTR – RCT – weitere Untersuchungen

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR "s-gsk1349572" OR "gsk 1349572" OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	76

Tabelle 4-95: Suche in WHO ICTRP- weitere Untersuchungen

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	01.12.2020
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR tivicay OR dtg OR 1051375-16-6
Treffer	- (Suche konnte nicht durchgeführt werden, da die Datenbank nicht erreichbar war) (2)

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Beghin J-C, Yombi JC, Ruelle J, van der Linden D. Moving forward with treatment options for HIV-infected children. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2018; 19(1):27–37.	A7
2	Bollen P, 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. <i>The Lancet HIV</i> 2020; 7(8):e533-e544.	A1
3	clinicaltrials.gov. A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105987">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105987</a> 2014.	A1
4	clinicaltrials.gov. A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259127">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259127</a> 2014.	A1
5	clinicaltrials.gov. A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910402">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01910402</a> 2013.	A1
6	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824</a> 2010..	A1
7	clinicaltrials.gov. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015</a> 2010.	A1
8	clinicaltrials.gov. Antiretroviral Therapy for Acute HIV Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00796263">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00796263</a> 2008.	A1
9	clinicaltrials.gov. Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02098837">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02098837</a> 2014.	A1
10	clinicaltrials.gov. Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02069834">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02069834</a> 2014.	A1
11	clinicaltrials.gov. Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01382238">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01382238</a> 2011.	A1
12	clinicaltrials.gov. Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01568892">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01568892</a> 2012.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
13	Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE 2019; 14(9).	A1
14	Demarest J, Underwood M, St. Clair M, Dorey D, Brown D, Zolopa A. Short Communication: dolutegravir-Based Regimens Are Active in Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naive Patients with Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resistance. AIDS Res Hum Retroviruses 2018; 34(4):343–6.	A1
15	Eron J, Rockstroh J, Pozniak A, Elliott J, Small CB, Johnson M et al. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment naive HIV infected individuals. J Int AIDS Soc 2012; 33(10):e212-e213.	A1
16	Eron J, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. J Infect Dis 2013; 207(5):740–8.	A1
17	Fujiwara T, Lalezari J, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L et al. Potent antiviral activity and well-characterized exposure-activity relationship of S/GSK1349572, a next generation integrase inhibitor (INI). HIV Med 2009; 10:95.	A7
18	Granier CM, Cuffe R, Martin-Carpenter L, Smith KY, Brennan C, Pappa K et al. Consistency of dolutegravir treatment difference in HIV+ treatment naives at week 96. Top Antivir Med 2015; 23:231.	A7
19	Jiang J, Xu X, Guo W, Su J, Huang J, Liang B et al. Dolutegravir(DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS Res Ther 2016; 13(1).	A1
20	Lake JE, Trottier B, Garcia-Diaz J, Edelstein H, Kumar P, Bredeek UF et al. STRIVING: Switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine fixed dose combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression at week 48. J Int AIDS Soc 2016; 19:80.	A1
21	Messiaen P, Wensing A, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2013; 8(1).	A1
22	Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R et al. 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE 2014; 9(9).	A1
23	Radford M, Parks DC, Ferrante S, Punekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. AIDS 2019; 33(11):1739–49.	A1
24	Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Punekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: A systematic review and network meta-analysis. BMC Infect Dis 2019; 19(1).	A1
25	who.int: ISRCTN22964075. Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a> 2017.	A4
26	who.int: ISRCTN91737921. ODYSSEY: once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921</a> 2014.	A7

#	Quelle	Ausschlussgrund
27	Wijting I, Rokx C, Boucher C, Vries-Sluijs D, Schurink K, Andrinopoulou E et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: A randomized clinical trial. <i>Top Antivir Med</i> 2017; 25(1):185s-186s.	A7

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu. Da sich in der Suche nach RCT (Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-A1) zeigte, dass es keine RCT zu Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre mit verfügbaren Daten gibt, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Aboud M, Demarest J, Quercia R, Zolopa A, St Clair M, Wynne B et al. Integrated analysis of emergent drug resistance through 96 and 144 weeks from clinical studies of HIV-1 treatment-naïve subjects receiving dolutegravir-based regimens. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:41–2.	A7
2	Ambrosioni J, Farrera J, Lazzari E, Nicolás D, Manzardo C, Hernández-Meneses MM et al. Immunological and virological efficacy of different antiretroviral regimens initiated during acute/recent HIV infection. <i>AIDS</i> 2020. doi: 10.1097/QAD.0000000000002685.	A7
3	Baldin G, Borghetti A, Capetti A, Sterrantino G, Rusconi S, Latini A et al. A comparison between tenofovir/emtricitabine/ elvitegravir/cobicistat and dolutegravir-based three-drug regimens as switch strategies for virologically controlled, HIV-infected patients. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:87–9.	A7
4	Bollen P, 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. <i>The Lancet HIV</i> 2020; 7(8):e533-e544.	A1
5	Briand C, Dollfus C, Caseris M, Kantor E, Avettand-Fenoel V, Descamps D et al. Dolutegravir-based cart in vertically HIV-1-infected adolescents, real-world setting. <i>Top Antivir Med</i> 2017; 25(1):345s.	A7
6	Briand C, Dollfus C, Faye A, Kantor E, Avettand-Fenoel V, Caseris M et al. Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2017; 72(3):837–43.	A1
7	clinicaltrials.gov: NCT01227824. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824</a> 2010.	A1
8	clinicaltrials.gov: NCT01263015. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015</a> 2010.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
9	clinicaltrials.gov: NCT01449929. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929</a> 2011.	A1
10	clinicaltrials.gov: NCT02259127. A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259127">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259127</a> 2014.	A1
11	clinicaltrials.gov: NCT02486133. Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486133">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486133</a> 2015.	A1
12	clinicaltrials.gov: NCT02499978. Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499978">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499978</a> 2015.	A1
13	clinicaltrials.gov: NCT02551523. Early Simplified: a Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551523">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551523</a> 2015.	A1
14	clinicaltrials.gov: NCT02987530. National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987530">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987530</a> 2016.	A1
15	clinicaltrials.gov: NCT03048422. Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048422">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048422</a> 2017.	A1
16	clinicaltrials.gov: NCT03067285. A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067285">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067285</a> 2017.	A1
17	clinicaltrials.gov: NCT03447873. Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447873">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447873</a> 2017.	A1
18	clinicaltrials.gov: NCT03493568. Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03493568">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03493568</a> 2018.	A1
19	clinicaltrials.gov: NCT04054089. Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04054089">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04054089</a> 2019.	A1
20	clinicaltrials.gov: NCT04076423. A Phase IV Study to Assess the Impact of the Change of Antiretroviral Treatment From Dual Therapy to Triple Therapy on Inflammation in Patients With HIV Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076423">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076423</a> 2019.	A1
21	clinicaltrials.gov: NCT04337450. DTG/3TC Fixed Dose Formulations for the Maintenance of Virological Suppression in Children With HIV Infection Aged 2 to <15 Years Old. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04337450">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04337450</a> 2020.	A2
22	Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE 2019; 14(9).	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
23	Dickinson L, Bracchi M, Elliot E, Else L, Khoo S, Back D et al. Population pharmacokinetics (PK) of dolutegravir (DTG) alone and following treatment switch. J Int AIDS Soc 2016; 19:78.	A7
24	Eron J, Rockstroh J, Pozniak A, Elliott J, Small CB, Johnson M et al. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment naive HIV infected individuals. Pharmacotherapy 2012; 33(10):e212-e213.	A7
25	Fujiwara T, Lalezari J, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L et al. Potent antiviral activity and well-characterized exposure-activity relationship of S/GSK1349572, a next generation integrase inhibitor (INI). HIV Med 2009; 10:95.	A7
26	Gillman J, Janulis P, Gulick R, Wallis CL, Berzins B, Bedimo R et al. Comparable viral decay with initial dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir-based triple therapy. J Antimicrob Chemother 2019; 74(8):2365–9.	A1
27	Granier CM, Cuffe R, Martin-Carpenter L, Smith KY, Brennan C, Pappa K et al. Consistency of dolutegravir treatment difference in HIV+ treatment naives at week 96. Top Antivir Med 2015; 23:231.	A7
28	Heuchel T, Postel N, Bickel M, Brust J, Scholten S, Schulz C et al. Baseline characteristics of the TRIUMPH and DOL-ART cohorts: Use of Triumeq® (DTG/ABC/3TC) or other DTG-based ART in routine clinical care in Germany. J Int AIDS Soc 2016; 19:102–3.	A7
29	Jiang J, Xu X, Guo W, Su J, Huang J, Liang B et al. Dolutegravir(DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS Res Ther 2016; 13(1).	A1
30	Kanters S, Druyts E, Jansen JP, Mills EJ, Thorlund K. Non-comparative trials to supplement network meta-analyses using arm-specific meta-regression: An application to combination therapies in HIV. Value Health 2015; 18(7):A683-A684.	A7
31	Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-based regimens in antiretroviral-naive HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE 2015; 10(5).	A1
32	Kumarasamy N, Prabhu S, Chandrasekaran E, Poongulali S, Pradeep A, Chitra D et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Generic Dolutegravir-containing Antiretroviral Therapy Regimens among South Indian Human Immunodeficiency Virus-infected Patients. Clin Infect Dis 2019; 68(6):1048–51.	A1
33	Lake JE, Trottier B, Garcia-Diaz J, Edelstein H, Kumar P, Bredeek UF et al. STRIVING: Switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine fixed dose combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression at week 48. J Int AIDS Soc 2016; 19:80.	A7
34	Leleu H, Rodriguez I, Blachier M, Pentel J. Indirect comparison for E/C/F/TAF in treatment naïve HIV patients. Value Health 2015; 18(7):A578.	A7
35	Lombardi F, Belmonti S, Borghetti A, Ciccullo A, Fabbiani M, Di Giambenedetto S. Comparison of HIV-DNA decay in naive patients starting dolutegravir plus lamivudine or dolutegravir-based triple therapy. Infez Med 2020; 28(3):461–3.	A7
36	Marcelin A-G, Fourati S, Charpentier C, Amiel C, Morand-Joubert L, Reigadas S et al. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing to raltegravir. Antivir Ther 2014; 19:A128.	A7

#	Quelle	Ausschlussgrund
37	Marcelin A-G, Grude M, Charpentier C, Bellecave P, Le Guen L, Pallier C et al. Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naïve and -experienced patients. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2019; 74(5):1368–75.	A1
38	Messiaen P, Wensing A, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> 2013; 8(1).	A1
39	Meyers T, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S et al. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis. <i>AIDS</i> 2019; 33(14):2197–203.	A2
40	Naeger LK, Harrington P, Komatsu T, Deming D. Effect of dolutegravir functional monotherapy on HIV-1 virological response in integrase strand transfer inhibitor resistant patients. <i>Antivir Ther</i> 2016; 21(6):481–8.	A1
41	Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R et al. 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 2014; 9(9).	A1
42	Quercia R, Almond S, Vincent T, Aylott A, Aboud M, Lim J. Dolutegravir-based regimens (DBRs) viral load decay at week 4 could predict sustained viral suppression at week 96. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:35.	A7
43	Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naïve HIV patients. <i>AIDS</i> 2019; 33(11):1739–49.	A1
44	Raffi F, Esser S, Nunnari G, Pérez-Valero I, Waters L. Switching regimens in virologically suppressed HIV-1-infected patients: evidence base and rationale for integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-containing regimens. <i>HIV Med</i> 2016; 17:3–16.	A7
45	Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus efavirenz plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial antiretroviral therapy for people with HIV: A systematic review. <i>PLoS ONE</i> 2016; 11(10).	A1
46	Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R et al. Coformulated bicitegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide after initial treatment with bicitegravir or dolutegravir and emtricitabine/ tenofovir alafenamide. <i>AIDS</i> 2018; 32(12):1723–5.	A7
47	Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Puneekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: A systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Infect Dis</i> 2019; 19(1).	A1
48	Vavro CL, Huang J, Ait-Khaled M, Yeo JM. Evolution of integrase in virus at protocol-defined virological failure from the VIKING-3 study. <i>Antivir Ther</i> 2013; 18:A104.	A7
49	Vavro CL, Huang J, Underwood MR, Ait-Khaled M, Sievers J, Yeo JM. Integrase genotypic and phenotypic predictors of antiviral response to dolutegravir (DTG) in subjects with resistance to integrase inhibitors (INIs). <i>Antivir Ther</i> 2013; 18:A37.	A7
50	Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents : Forty-eight-week results from IMPAACT P1093. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2015; 34(11):1207–13.	A7

#	Quelle	Ausschlussgrund
51	Viani RM, Ruel T, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R et al. Long-Term Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Adolescents With Human Immunodeficiency Virus Infection: Results of the IMPAACT P1093 Study. <i>J Pediatric Infect Dis Soc</i> 2020; 9(2):159–65.	A1
52	Wandeler G, Buzzi M, Anderegg N, Sculier D, Béguelin C, Egger M et al. Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis. <i>F1000Res</i> 2018; 7.	A1
53	who.int: EUCTR2010-020983-39-BE. A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-BE">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-BE</a> 2010.	A1
54	who.int: ISRCTN22964075. Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a> 2017.	A4
55	who.int: ISRCTN91737921. ODYSSEY: once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921</a> 2014.	A7
56	Wohlfeiler MB, Carpio F, Lackey P, Henegar C, Fusco J, Funk MJ et al. INSTI in-class switching on continued viral suppression in the opera cohort. <i>Top Antivir Med</i> 2016; 24(E-1):407.	A7
57	Yang L-L, Li Q, Zhou L-B, Chen S-Q. Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2019; 54(5):547–55.	A7

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Abo Y-N, Refsum E, Mackie N, Lyall H, Tudor-Williams G, Foster C. Paediatric Integrase Inhibitor Use in a Real-Life Setting: A Single-Centre Cohort Experience 2009–2018. <i>Clin Drug Investig</i> 2019; 39(6):585–90.	A2
2	Aboud M, Demarest J, Quercia R, Zolopa A, St Clair M, Wynne B et al. Integrated analysis of emergent drug resistance through 96 and 144 weeks from clinical studies of HIV-1 treatment-naïve subjects receiving dolutegravir-based regimens. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:41–2.	A7
3	Ambrosioni J, Farrera J, Lazzari E, Nicolás D, Manzardo C, Hernández-Meneses MM et al. Immunological and virological efficacy of different antiretroviral regimens initiated during acute/recent HIV infection. <i>AIDS</i> 2020. doi: 10.1097/QAD.0000000000002685.	A7
4	Baldin G, Borghetti A, Capetti A, Sterrantino G, Rusconi S, Latini A et al. A comparison between tenofovir/emtricitabine/ elvitegravir/cobicistat and dolutegravir-based three-drug regimens as switch strategies for virologically controlled, HIV-infected patients. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:87–9.	A7
5	Bollen P, 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. <i>The Lancet HIV</i> 2020; 7(8):e533-e544.	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
6	Briand C, Dollfus C, Caseris M, Kantor E, Avettand-Fenoel V, Descamps D et al. Dolutegravir-based cart in vertically HIV-1-infected adolescents, real-world setting. <i>Top Antivir Med</i> 2017; 25(1):345s.	A7
7	Briand C, Dollfus C, Faye A, Kantor E, Avettand-Fenoel V, Caseris M et al. Efficacy and tolerance of dolutegravir-based combined ART in perinatally HIV-1-infected adolescents: a French multicentre retrospective study. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2017; 72(3):837–43.	A1
8	Busquets FB, Noguera-Julian A, Sanchez E, Fortuny C. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine works in adolescents, but size matters. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2017; 72(10):2958–60.	A7
9	clinicaltrials.gov: NCT01227824. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227824</a> 2010.	A1
10	clinicaltrials.gov: NCT01263015. A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263015</a> 2010.	A1
11	clinicaltrials.gov: NCT01449929. Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929</a> 2011.	A1
12	clinicaltrials.gov: NCT02245022. Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: a Pilot Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02245022">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02245022</a> 2014.	A1
13	clinicaltrials.gov: NCT02259127. A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259127">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259127</a> 2014.	A1
14	clinicaltrials.gov: NCT02401828. The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02401828">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02401828</a> 2015.	A1
15	clinicaltrials.gov: NCT02486133. Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486133">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02486133</a> 2015.	A1
16	clinicaltrials.gov: NCT02499978. Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499978">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02499978</a> 2015.	A1
17	clinicaltrials.gov: NCT02500446. Dolutegravir Impact on Residual Replication. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500446">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02500446</a> 2015.	A1
18	clinicaltrials.gov: NCT02551523. Early Simplified: a Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551523">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02551523</a> 2015.	A1
19	clinicaltrials.gov: NCT02596334. Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of Tivicay® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596334">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02596334</a> 2015.	A1
20	clinicaltrials.gov: NCT02987530. National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987530">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987530</a> 2016.	A1
21	clinicaltrials.gov: NCT03048422. Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Ausschlussgrund
	Infected Pregnant Women and Their Infants. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048422">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048422</a> 2017.	
22	clinicaltrials.gov: NCT03067285. A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067285">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03067285</a> 2017.	A1
23	clinicaltrials.gov: NCT03249181. Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03249181">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03249181</a> 2017.	A1
24	clinicaltrials.gov: NCT03435146. Safety Tolerability DDI Short Course Treatment of LTBI Infection With High-dose Rifapentine Isoniazid in HIV+ Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03435146">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03435146</a> 2018.	A1
25	clinicaltrials.gov: NCT03447873. Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447873">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03447873</a> 2017.	A1
26	clinicaltrials.gov: NCT03493568. Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03493568">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03493568</a> 2018.	A1
27	clinicaltrials.gov: NCT04051970. Reducing Antiretroviral Treatments. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04051970">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04051970</a> 2019..	A1
28	clinicaltrials.gov: NCT04054089. Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04054089">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04054089</a> 2019.	A1
29	clinicaltrials.gov: NCT04076423. A Phase IV Study to Assess the Impact of the Change of Antiretroviral Treatment From Dual Therapy to Triple Therapy on Inflammation in Patients With HIV Infection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076423">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04076423</a> 2019.	A1
30	clinicaltrials.gov: NCT04183738. Inflammation and Co-Infections in D <sup>2</sup> EFT. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183738">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04183738</a> 2019.	A1
31	clinicaltrials.gov: NCT04225325. Implication for Strategies of Long Term Control of Viral Replication in Patient With Primary HIV Infection (PHI). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225325">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225325</a> 2020.	A1
32	clinicaltrials.gov: NCT04295460. Triple vs. Double Therapy in naïves HIV-Infected Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04295460">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04295460</a> 2020.	A1
33	clinicaltrials.gov: NCT04337450. DTG/3TC Fixed Dose Formulations for the Maintenance of Virological Suppression in Children With HIV Infection Aged 2 to <15 Years Old. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04337450">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04337450</a> 2020.	A2
34	cochranelibrary.com: EUCTR2010-020983-39-BE. A phase 3 clinical trial to compare the safety and effectiveness of GSK1349572 and abacavir/lamivudine compared to Atripla over 96 weeks in patients with HIV infection who have not previously received treatment. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-BE">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020983-39-BE</a> 2010. Verfügbar unter: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01840259/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01840259/full</a> .	A1
35	Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and metaanalysis. PLoS ONE 2019; 14(9). Verfügbar unter:	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
	<a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2002872606&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2002872606&amp;from=export</a> .	
36	Dickinson L, Bracchi M, Elliot E, Else L, Khoo S, Back D et al. Population pharmacokinetics (PK) of dolutegravir (DTG) alone and following treatment switch. J Int AIDS Soc 2016; 19:78.	A7
37	Eron J, Rockstroh J, Pozniak A, Elliott J, Small CB, Johnson M et al. Dolutegravir treatment response by baseline viral load and NRTI backbone in treatment naive HIV infected individuals. Pharmacotherapy 2013; 33(10):e212-e213.	A7
38	Fujiwara T, Lalezari J, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L et al. Potent antiviral activity and well-characterized exposure-activity relationship of S/GSK1349572, a next generation integrase inhibitor (INI). HIV Med 2009; 10:95.	A7
39	Gillman J, Janulis P, Gulick R, Wallis CL, Berzins B, Bedimo R et al. Comparable viral decay with initial dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir-based triple therapy. J Antimicrob Chemother 2019; 74(8):2365–9. Verfügbar unter: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L627624992&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L627624992&amp;from=export</a> .	A1
40	Granier CM, Cuffe R, Martin-Carpenter L, Smith KY, Brennan C, Pappa K et al. Consistency of dolutegravir treatment difference in HIV+ treatment naives at week 96. Top Antivir Med 2015; 23:231.	A7
41	Heuchel T, Postel N, Bickel M, Brust J, Scholten S, Schulz C et al. Baseline characteristics of the TRIUMPH and DOL-ART cohorts: Use of Triumeq® (DTG/ABC/3TC) or other DTG-based ART in routine clinical care in Germany. J Int AIDS Soc 2016; 19:102–3.	A7
42	Jiang J, Xu X, Guo W, Su J, Huang J, Liang B et al. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS Res Ther 2016; 13(1).	A1
43	Kanters S, Druyts E, Jansen JP, Mills EJ, Thorlund K. Non-comparative trials to supplement network meta-analyses using arm-specific meta-regression: An application to combination therapies in HIV. Value Health 2015; 18(7):A683–A684.	A7
44	Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-based regimens in antiretroviral-naive HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE 2015; 10(5).	A1
45	Kumarasamy N, Prabhu S, Chandrasekaran E, Poongulali S, Pradeep A, Chitra D et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Generic Dolutegravir-containing Antiretroviral Therapy Regimens among South Indian Human Immunodeficiency Virus-infected Patients. Clin Infect Dis 2019; 68(6):1048–51.	A1
46	Lake JE, Trottier B, Garcia-Diaz J, Edelstein H, Kumar P, Bredeek UF et al. STRIVING: Switching to abacavir/dolutegravir/lamivudine fixed dose combination (ABC/DTG/3TC FDC) from a PI, INI or NNRTI based regimen maintains HIV suppression at week 48. J Int AIDS Soc 2016; 19:80.	A7
47	Leleu H, Rodriguez I, Blachier M, Pentel J. Indirect comparison for E/C/F/TAF in treatment naive HIV patients. Value Health 2015; 18(7):A578.	A7
48	Lombardi F, Belmonti S, Borghetti A, Ciccullo A, Fabbiani M, Di Giambenedetto S. Comparison of HIV-DNA decay in naive patients starting dolutegravir plus lamivudine or dolutegravir-based triple therapy. Infez Med 2020; 28(3):461–3.	A7

#	Quelle	Ausschlussgrund
49	Marcelin A-G, Fourati S, Charpentier C, Amiel C, Morand-Joubert L, Reigadas S et al. Cross-resistance to elvitegravir and dolutegravir in 502 patients failing to raltegravir. <i>Antivir Ther</i> 2014; 19:A128.	A7
50	Marcelin A-G, Grude M, Charpentier C, Bellecave P, Le Guen L, Pallier C et al. Resistance to integrase inhibitors: a national study in HIV-1-infected treatment-naive and -experienced patients. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2019; 74(5):1368–75.	A1
51	Messiaen P, Wensing A, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> 2013; 8(1).	A1
52	Meyers T, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S et al. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis. <i>AIDS</i> 2019; 33(14):2197–203.	A2
53	Naeger LK, Harrington P, Komatsu T, Deming D. Effect of dolutegravir functional monotherapy on HIV-1 virological response in integrase strand transfer inhibitor resistant patients. <i>Antivir Ther</i> 2016; 21(6):481–8.	A1
54	Oldenbüttel C, Wolf E, Ritter A, Noe S, Heldwein S, Pascucci R et al. Dolutegravir (DTG) monotherapy treatment de-escalation in virological controlled, pre-treated HIV patients: Results from the DoluMono cohort study. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:94.	A7
55	Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R et al. 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 2014; 9(9).	A1
56	Quercia R, Almond S, Vincent T, Aylott A, Aboud M, Lim J. Dolutegravir-based regimens (DBRs) viral load decay at week 4 could predict sustained viral suppression at week 96. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:35.	A7
57	Rabie H, Frigati LJ. Adult dolutegravir doses in children. <i>The Lancet HIV</i> 2020; 7(8):e522-e523.	A7
58	Radford M, Parks DC, Ferrante S, Punekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. <i>AIDS</i> 2019; 33(11):1739–49.	A1
59	Raffi F, Esser S, Nunnari G, Pérez-Valero I, Waters L. Switching regimens in virologically suppressed HIV-1-infected patients: evidence base and rationale for integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-containing regimens. <i>HIV Med</i> 2016; 17:3–16.	A7
60	Riva A, Poli A, Rusconi S, Bonora S, Cattelan AM, Roldan EQ et al. Dolutegravir and unboosted atazanavir: A dual NRTI-and booster-free antiretroviral regimen simplification in HIV-1 infected patients with viral suppression. <i>J Int AIDS Soc</i> 2016; 19:73–4.	A7
61	Rogatto F, Bouee S, Jeanbat V, Piontkowsky D, Aragao F, Bosse M. An indirect comparison of efficacy and safety of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir and dolutegravir abacavir/lamivudine. <i>J Int AIDS Soc</i> 2014; 17(4):175–6.	A7
62	Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus efavirenz plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial antiretroviral therapy for people with HIV: A systematic review. <i>PLoS ONE</i> 2016; 11(10).	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
63	Sax PE, DeJesus E, Crofoot G, Ward D, Benson P, Dretler R et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide after initial treatment with bictegravir or dolutegravir and emtricitabine/ tenofovir alafenamide. AIDS 2018; 32(12):1723–5.	A7
64	Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Puneekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: A systematic review and network meta-analysis. BMC Infect Dis 2019; 19(1).	A1
65	Tau L, Ziv-Baran T, Cohen-Poradosu R, Leshno A, Alon D, Shasha D et al. Switch to dolutegravir in HIV patients responding to a firstline antiretroviral treatment: 48 weeks results. J Int AIDS Soc 2016; 19:89–90.	A7
66	Vavro CL, Huang J, Ait-Khaled M, Yeo JM. Evolution of integrase in virus at protocol-defined virological failure from the VIKING-3 study. Antivir Ther 2013; 18:A104.	A7
67	Vavro CL, Huang J, Underwood MR, Ait-Khaled M, Sievers J, Yeo JM. Integrase genotypic and phenotypic predictors of antiviral response to dolutegravir (DTG) in subjects with resistance to integrase inhibitors (INIs). Antivir Ther 2013; 18:A37.	A7
68	Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: Forty-eight-week results from IMPAACT P1093. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(11):1207–13.	A7
69	Viani RM, Ruel T, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R et al. Long-Term Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Adolescents With Human Immunodeficiency Virus Infection: Results of the IMPAACT P1093 Study. J Pediatric Infect Dis Soc 2020; 9(2):159–65.	A1
70	Wandeler G, Buzzi M, Anderegg N, Sculier D, Béguelin C, Egger M et al. Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis. F1000Res 2018; 7.	A1
71	who.int: ISRCTN22964075. Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a> 2017.	A4
72	who.int: ISRCTN91737921. ODYSSEY: once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921</a> 2014.	A7
73	Wohlfeiler MB, Carpio F, Lackey P, Henegar C, Fusco J, Funk MJ et al. INSTI in-class switching on continued viral suppression in the opera cohort. Top Antivir Med 2016; 24(E-1):407.	A7
74	Yang L-L, Li Q, Zhou L-B, Chen S-Q. Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. Int J Antimicrob Agents 2019; 54(5):547–55.	A7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>				
1	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289</a>	A1
2	NCT00151541	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541</a>	A2
3	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966</a>	A1
4	NCT00555035	GSK1349572 First Time in Human Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035</a>	A1
5	NCT00631592	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592</a>	A1
6	NCT00708110	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110</a>	A1
7	NCT00726336	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336</a>	A1
8	NCT00774111	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111</a>	A1
9	NCT00774735	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735</a>	A1
10	NCT00796263	Antiretroviral Therapy for Acute and Chronic HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
11	NCT00828763	GSK1349572 Mass Balance Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763</a>	A1
12	NCT00841776	Comparative Antimicrobial Efficacy of Two Topical Acne Therapies for the Treatment of Facial Acne	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776</a>	A1
13	NCT00858455	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455</a>	A1
14	NCT00867152	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152</a>	A1
15	NCT00883935	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935</a>	A1
16	NCT00942136	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136</a>	A1
17	NCT00950859	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859</a>	A1
18	NCT00951015	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015</a>	A1
19	NCT00996021	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021</a>	A1
20	NCT01068925	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925</a>	A1
21	NCT01098513	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513</a>	A1
22	NCT01098526	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526</a>	A1
23	NCT01209065	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065</a>	A1
24	NCT01214993	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993</a>	A1
25	NCT01227824	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
26	NCT01231516	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516</a>	A1
27	NCT01231529	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529</a>	A1
28	NCT01231542	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542</a>	A1
29	NCT01263015	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015</a>	A1
30	NCT01283100	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100</a>	A1
31	NCT01302847	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847</a>	A5
32	NCT01328041	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041</a>	A1
33	NCT01332565	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565</a>	A1
34	NCT01353716	Dolutegravir Renal Impairment Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716</a>	A1
35	NCT01366547	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547</a>	A1
36	NCT01382238	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238</a>	A1
37	NCT01404806	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806</a>	A1
38	NCT01425099	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
39	NCT01449929	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929</a>	A1
40	NCT01459315	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315</a>	A1
41	NCT01467518	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518</a>	A1
42	NCT01467531	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531</a>	A1
43	NCT01498861	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861</a>	A1
44	NCT01499199	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199</a>	A1
45	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873</a>	A1
46	NCT01563328	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328</a>	A1
47	NCT01568892	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Efavirenz	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892</a>	A1
48	NCT01622790	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790</a>	A1
49	NCT01641809	Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
50	NCT01762995	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995</a>	A1
51	NCT01827540	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540</a>	A1
52	NCT01896921	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921</a>	A1
53	NCT01910402	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402</a>	A1
54	NCT01933594	Evaluating the Safety and Efficacy of Romidepsin in Combination With Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults With Suppressed Viral Load	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594</a>	A1
55	NCT01939197	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/r/ABT-267 With and Without ABT-333 Coadministered With and Without Ribavirin in Adult With Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Coinfection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197</a>	A1
56	NCT01966822	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822</a>	A1
57	NCT01967771	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771</a>	A1
58	NCT02016924	Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co) and Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Pediatric Participants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924</a>	A2
59	NCT02028819	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
60	NCT02037022	Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022</a>	A1
61	NCT02064374	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374</a>	A1
62	NCT02067767	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767</a>	A1
63	NCT02069834	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834</a>	A1
64	NCT02075593	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593</a>	A1
65	NCT02076386	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386</a>	A1
66	NCT02082808	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808</a>	A1
67	NCT02098837	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837</a>	A1
68	NCT02105987	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987</a>	A1
69	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795</a>	A1
70	NCT02178592	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
71	NCT02185300	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300</a>	A1
72	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998</a>	A1
73	NCT02211482	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482</a>	A1
74	NCT02211690	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690</a>	A1
75	NCT02218320	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320</a>	A1
76	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217</a>	A1
77	NCT02227238	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238</a>	A1
78	NCT02242799	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799</a>	A1
79	NCT02245022	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022</a>	A1
80	NCT02251990	Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Participants (MK-5172-067)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990</a>	A1
81	NCT02259127	A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127</a>	A1
82	NCT02263326	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
83	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035</a>	A1
84	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114</a>	A2
85	NCT02285374	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374</a>	A1
86	NCT02302547	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547</a>	A1
87	NCT02319538	Hashimoto - a Surgical Disease. Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538</a>	A1
88	NCT02337322	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322</a>	A1
89	NCT02342769	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769</a>	A1
90	NCT02351908	Renal Integrase Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908</a>	A1
91	NCT02370979	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979</a>	A1
92	NCT02373930	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930</a>	A1
93	NCT02383108	Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Once Daily Integrate Inhibitor+Darunavir/Ritonavir in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108</a>	A1
94	NCT02384395	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
95	NCT02386098	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098</a>	A1
96	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694</a>	A1
97	NCT02401828	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828</a>	A1
98	NCT02404805	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805</a>	A1
99	NCT02422797	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797</a>	A1
100	NCT02429791	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791</a>	A1
101	NCT02437110	HERV-K Suppression Using Antiretroviral Therapy in Volunteers With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437110</a>	A1
102	NCT02449733	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733</a>	A1
103	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246</a>	A1
104	NCT02478632	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632</a>	A1
105	NCT02486133	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133</a>	A1
106	NCT02487706	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
107	NCT02491242	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242</a>	A1
108	NCT02499978	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978</a>	A1
109	NCT02500446	Dolutegravir Impact on Residual Replication	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446</a>	A1
110	NCT02509195	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195</a>	A1
111	NCT02513147	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147</a>	A1
112	NCT02519777	Integrase and Maraviroc Intensification in Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777</a>	A1
113	NCT02527096	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096</a>	A1
114	NCT02539576	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576</a>	A1
115	NCT02542852	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852</a>	A1
116	NCT02551523	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523</a>	A1
117	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268</a>	A1
118	NCT02557997	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
119	NCT02566707	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707</a>	A1
120	NCT02569346	Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346</a>	A1
121	NCT02572947	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947</a>	A1
122	NCT02582684	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684</a>	A1
123	NCT02583048	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048</a>	A1
124	NCT02588820	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce Viral REservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820</a>	A1
125	NCT02596334	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334</a>	A1
126	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120</a>	A1
127	NCT02605954	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954</a>	A1
128	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930</a>	A1
129	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
130	NCT02616029	Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029</a>	A1
131	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged $\geq$ 60 Years	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783</a>	A1
132	NCT02621697	Dual Task in Institutionalized Elderly	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697</a>	A1
133	NCT02656511	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511</a>	A1
134	NCT02659761	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761</a>	A1
135	NCT02715479	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479</a>	A1
136	NCT02738931	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931</a>	A1
137	NCT02741557	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557</a>	A1
138	NCT02771249	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249</a>	A1
139	NCT02777229	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
140	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Anti-Retroviral (ARV)Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655</a>	A1
141	NCT02831673	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673</a>	A1
142	NCT02831764	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764</a>	A1
143	NCT02858401	Safety and Biological Activity of Vesatolimod in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401</a>	A1
144	NCT02868580	Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580</a>	A1
145	NCT02878642	Adherence to Dolutegravir and Outcome	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642</a>	A1
146	NCT02882230	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230</a>	A1
147	NCT02893488	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488</a>	A1
148	NCT02924389	Dolutegravir in Reservoirs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389</a>	A1
149	NCT02938520	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520</a>	A1
150	NCT02951052	Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
151	NCT02961829	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829</a>	A1
152	NCT02976259	Kinetics of HIV-1-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259</a>	A1
153	NCT02987530	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530</a>	A1
154	NCT03016533	Dolutegravir Study in HIV-1 Participants Completing IMPAACT Studies P1093 and P2019	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533</a>	A5
155	NCT03017872	Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872</a>	A1
156	NCT03033836	Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836</a>	A1
157	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422</a>	A1
158	NCT03067285	A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285</a>	A1
159	NCT03078556	Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556</a>	A1
160	NCT03088943	Intraoperative Diastolic Function by TDI and STE	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943</a>	A1
161	NCT03094507	The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobicistat When Co-administered in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507</a>	A1
162	NCT03095638	Bioavailability Study of 10 Milligram (mg) and 5 mg Tablets Versus Conventional Tablets of Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
163	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bicitgravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380</a>	A1
164	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262</a>	A1
165	NCT03131635	Effectiveness of a Developmental Reciprocity Treatment Program in Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635</a>	A1
166	NCT03160105	Evaluation of a Simplified Strategy for the Long-term Management of HIV Infection (Simpl'HIV)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105</a>	A1
167	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165</a>	A1
168	NCT03198884	A Retrospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Nucleoside-Sparing Regimen of Darunavir, Ritonavir, and Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884</a>	A1
169	NCT03199690	A Clinical Study Investigating Rifampicin and Dolutegravir in Combination in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690</a>	A1
170	NCT03218592	ENLIGHTEN: Establishing Novel Antiretroviral (ARV) Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592</a>	A1
171	NCT03224338	Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338</a>	A1
172	NCT03249181	Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181</a>	A1
173	NCT03256422	Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422</a>	A1
174	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants $\geq 50$ Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701</a>	A1
175	NCT03280940	Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
176	NCT03299049	Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049</a>	A1
177	NCT03314064	Phase 4 Study of Dolutegravir (DTG) in Russian Federation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064</a>	A1
178	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740</a>	A1
179	NCT03332095	Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095</a>	A1
180	NCT03336346	Effect of Dolutegravir on Etonogestrel Levels in HIV-infected Women in Botswana	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346</a>	A1
181	NCT03360682	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682</a>	A1
182	NCT03435146	Safety Tolerability DDI Short Course Treatment of LTBI Infection With High-dose Rifapentine and Isoniazid or Standard Isoniazid Preventive Therapy in HIV+ Patients (DOLPHIN & DOLPHIN TOO)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146</a>	A1
183	NCT03441984	To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984</a>	A1
184	NCT03446573	Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573</a>	A1
185	NCT03447873	Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
186	NCT03493568	Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568</a>	A1
187	NCT03512964	Rapid HIV Treatment Initiation, Access and Engagement in Care	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964</a>	A1
188	NCT03515772	Drug-drug Interactions Between Antiretroviral Drugs and Cardiovascular Drugs in Elderly Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772</a>	A2
189	NCT03518060	Dolutegravir/Rilpivirine, Antiretroviral Efficacy Study Using Real-world Data in Subjects With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060</a>	A1
190	NCT03525730	LRAs United as a Novel Anti-HIV Strategy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525730</a>	A1
191	NCT03539224	Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224</a>	A1
192	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908</a>	A1
193	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689</a>	A1
194	NCT03564613	Study to Define Safety and Effectiveness of Dolutegravir (DTG) Use in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Pregnant Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613</a>	A1
195	NCT03577782	Vedolizumab Treatment in HIV-Infected Subjects Without Previous Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782</a>	A1
196	NCT03583684	Neuroimaging Predictors of Improvement to Pivotal Response Treatment (PRT) in Young Children With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684</a>	A1
197	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
198	NCT03631732	Study to Evaluate Switching From a Regimen of Two Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Plus a Third Agent to a Fixed Dose Combination (FDC) of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF), in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected African American Participants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732</a>	A1
199	NCT03639311	Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311</a>	A1
200	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783</a>	A1
201	NCT03675815	Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815</a>	A1
202	NCT03682848	Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naïve Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848</a>	A1
203	NCT03683524	EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION STRATEGY BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS OPTIMIZED TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS CARRYING ARCHIVED MULTIDRUG RESISTANCE MUTATIONS	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524</a>	A1
204	NCT03685500	A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500</a>	A1
205	NCT03706898	Study to Evaluate the Safety and PK of Elpida® in Healthy Subjects and Patients With Hepatic Impairment and to Assess the Impact of Food Intake and Drug-Drug Interactions With Other Antiviral Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
206	NCT03727152	Switching From Protease Inhibitor/Ritonavir to Generic Single Tablet Regimen of Tenofovir Alafenamide/Emtricitibine/Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727152</a>	A1
207	NCT03731559	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of DTG With RIF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731559</a>	A1
208	NCT03732625	Neuropsychiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in Substitution of Dolutegravir: NEAR QD Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732625</a>	A1
209	NCT03754803	Description of Real World Antiviral Effectiveness and Sustainability of the 2-Drug Regimen Dolutegravir + Lamivudine in Untreated and Pre-treated Patients in Routine Clinical Care in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803</a>	A1
210	NCT03760458	The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458</a>	A2
211	NCT03778827	A Center Based Study of Pivotal Response Treatment for Preschoolers With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778827</a>	A1
212	NCT03782142	Effect on HIV Medications on EPC Cells	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142</a>	A1
213	NCT03813979	Pharmacokinetics of Single-dose Dolutegravir in HIV-seronegative Subjects With Severe Hepatic Impairment Compared to Matched Controls	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813979</a>	A1
214	NCT03816696	Study to Evaluate the Pharmacokinetic (PK) Interactions Between GSK3640254 and Dolutegravir (DTG)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816696</a>	A1
215	NCT03819114	Pharmacokinetic Study to Evaluate Double-Dose Levonorgestrel Emergency Contraception in Combination With Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy or Rifampicin-Containing Anti-Tuberculosis Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114</a>	A1
216	NCT03851588	Standard Versus Double Dose Dolutegravir in Patients With HIV-associated Tuberculosis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588</a>	A1
217	NCT03884673	Dolutegravir Plus Lamivudine Simplified Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
218	NCT03892161	Clinical Evaluation of Adjusted Doses of Darunavir/Ritonavir With Rifampicin in HIV-infected Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892161</a>	A1
219	NCT03916328	BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328</a>	A1
220	NCT03921723	Dolutegravir Pediatric Liquid Formulation Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921723</a>	A1
221	NCT03927313	Linezolid, Aspirin and Enhanced Dose Rifampicin in HIV-TBM	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313</a>	A1
222	NCT03945981	Rapid Test and Treat Dolutegravir Plus Lamivudine Study in Newly Diagnosed Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945981</a>	A1
223	NCT03954002	Quantification of Right Ventricular Function Using Simultaneous Transthoracic and Transoesophageal Echocardiography	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954002</a>	A1
224	NCT03964584	Evaluation of the Neurological and Psychiatric Adverse Events of Dolutegravir and Bictegravir in Real Life	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584</a>	A1
225	NCT03982277	Safety and Efficacy of High Dose Rifampicin in Tuberculosis (TB)-HIV Co-infected Patients on Efavirenz- or Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982277</a>	A1
226	NCT03984838	Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Dolutegravir and Rilpivirine (JULUCA™) 50 Milligram (mg)/25 mg Tablets in Healthy Subjects of Japanese Descent	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984838</a>	A1
227	NCT03988452	Nucleosides And Darunavir/Dolutegravir In Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452</a>	A1
228	NCT03991013	Tenofovir-lamivudine-dolutegravir Combination as Second-line ART: a Randomised Controlled Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991013</a>	A1
229	NCT04002323	Real Life Study of Dolutegravir Plus Lamivudine in HIV-1-Infected Treatment-Naive Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002323</a>	A1
230	NCT04012931	A Study of Switching to RPV Plus Other ARVs in HIV-1-infected Children (Aged 2 to <12 Years) Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012931</a>	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
231	NCT04019873	'COMBINE-2': Real-world Evidence for Effectiveness of Two Drug Regimen, Antiretroviral Therapy With Integrase Inhibitors Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019873</a>	A1
232	NCT04021290	Regimen Switch to Dolutegravir/Lamivudine Fixed Dose Combination From Current Antiretroviral Regimen in HIV-1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SALSA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021290</a>	A1
233	NCT04022967	ANRS 12372 MODERATO Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022967</a>	A1
234	NCT04034862	Impact of Dolutegravir+Lamivudine Simplification on HIV-1 Reservoirs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034862</a>	A1
235	NCT04044001	BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044001</a>	A1
236	NCT04050449	Assess Therapeutic Efficacy and Emergence of HIV Drug Resistance Following Initiation of TLD	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050449</a>	A1
237	NCT04051970	Reducing Antiretroviral Treatments	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970</a>	A1
238	NCT04054089	Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089</a>	A1
239	NCT04066036	Population Effectiveness of Dolutegravir Implementation in Sub-Saharan Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066036</a>	A1
240	NCT04076423	A Phase IV Study to Assess the Impact of the Change of Antiretroviral Treatment From Dual Therapy to Triple Therapy on Inflammation in Patients With HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076423</a>	A1
241	NCT04121195	Dose Escalation Study to Determine the Pharmacokinetics of Atazanavir Administered With RIFampicin to HIV Positive Adults on sEcond-line ART Regimen With Suppressed HIV-1 Viral Load	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121195</a>	A1
242	NCT04133012	Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing Dolutegravir and Associated	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133012</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Nucleoside / Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors Backbone		
243	NCT04145258	Intensified Tuberculosis Treatment to Reduce the Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145258</a>	A1
244	NCT04147715	Evaluation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Drug-Drug and Food Interactions of Single and Multiple Doses of S-648414 in Healthy Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147715</a>	A1
245	NCT04155554	Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bictegravir Based Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554</a>	A1
246	NCT04158713	Improving PRegnancy Outcomes With PReVEntive Therapy in Africa-2 (IMPROVE-2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713</a>	A1
247	NCT04166474	Drug Interactions Between Dolutegravir and Escalating Doses of Rifampicin	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166474</a>	A1
248	NCT04183738	Inflammation and Co-Infections in D <sup>2</sup> EFT	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183738</a>	A1
249	NCT04225325	Implication for Strategies of Long Term Control of Viral Replication in Patient With Primary HIV Infection (PHI)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325</a>	A1
250	NCT04229290	Second-line Switch to Dolutegravir Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229290</a>	A1
251	NCT04232540	Establishing Novel Antiretroviral Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence (ENLIGHTEN)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232540</a>	A1
252	NCT04238767	Dolutegravir in Real Life in Lesotho	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767</a>	A1
253	NCT04272242	Drug-Drug Interactions Between Rifapentine and Dolutegravir in HIV/LTBI Co-Infected Individuals	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272242</a>	A1
254	NCT04295460	Triple vs. Double Therapy in naïves HIV-Infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295460</a>	A1
255	NCT04302896	Development of a Urine-Based Point-of-Care Test for Adherence to Antiretroviral Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302896</a>	A1
256	NCT04311944	Early Fast-Track Versus Standard Care for Persons With HIV Initiating TLD	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311944</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
257	NCT04326504	Dolutegravir and Clinical Outcomes Among ART-recipients in Brazil	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326504</a>	A1
258	NCT04337450	DTG/3TC Fixed Dose Formulations for the Maintenance of Virological Suppression in Children With HIV Infection Aged 2 to <15 Years Old	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337450</a>	A2
259	NCT04340388	Contribution of Dolutegravir to Obesity and Cardiovascular Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340388</a>	A1
260	NCT04431518	PK of JULUCA in Hemodialysis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431518</a>	A1
261	NCT04433780	DORA: The Safety of Doravirine-based First-line Antiretroviral Therapy for Women of Reproductive Potential Living With HIV in South Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780</a>	A1
262	NCT04442737	A Study of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Evaluated as a Fixed Dose Combination Regimen in Participants Switching From an Integrase Inhibitor Who Have Experienced Rapid Weight Gain	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737</a>	A1
263	NCT04453436	HIV Drug Resistance Among Individuals Failing Tenofovir/Lamivudine and Dolutegravir First Line Regimen in Brazil	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453436</a>	A1
264	NCT04487145	Dihydroartemisinin-Piperaquine in the Context of Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145</a>	A2
265	NCT04493216	A Dose-Range Finding Clinical Trial Study in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected Treatment-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493216</a>	A1
266	NCT04495348	Explorations Into the Mechanism for INSTI-associated Weight Gain: a Focus on Energy Balance	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495348</a>	A1
267	NCT04518228	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228</a>	A1
268	NCT04538040	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
269	NCT04549467	Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine Compared to Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in HIV-1-infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549467</a>	A1
270	NCT04553081	2DR Versus 3DR in a Prospective Randomized Controlled Switch Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081</a>	A1
271	NCT04636437	Doravirine for Persons With Excessive Weight Gain on Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636437</a>	A1
272	NCT04568239	Impact of M184V on the Virological Efficacy to 3TC/DTG (LAMRES)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04568239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04568239</a>	A1
273	NCT04585737	Efficacy of Switching to DTG/3TC in Virologically-suppressed Adults Currently on B/F/TAF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737</a>	A1
274	NCT04600687	B/F/TAF Ease of Swallowability Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687</a>	A1
275	NCT04638686	REal-Life Cohort With DOLutegravir + LAmivudina:	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638686</a>	A1
276	NCT04612452	The DTG-SWITCH Study: Longitudinal Analysis of Virologic Failure and Drug Resistance at and After Switching to Dolutegravir-based First-line ART	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04612452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04612452</a>	A1
<b>EU-CTR</b>				
277	2012-005143-24	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24</a>	A1
278	2016-000346-61	A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61</a>	A1
279	2013-003197-27	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
280	2010-020988-20	A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20</a>	A2
281	2019-004109-28	HIV-1-RNA decay in semen and rectum and changes in HIV reservoir in rectal tissue in ART-naïve HIV+ men treated with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF (“DOLLARS study”)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28</a>	A1
282	2019-004999-19	Changes in weight, body composition and metabolic parameters after switch to dolutegravir/lamivudine compared to continued treatment with dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppress	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004999-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004999-19</a>	A1
283	2020-000205-89	Changes in weight, body composition and metabolic parameters after switch to either dolutegravir/lamivudine or doravirine/tenofovir/lamivudine compared to continued treatment with dolutegravir/teno	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000205-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000205-89</a>	A1
284	2014-005454-19	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19</a>	A1
285	2017-003541-17	Neuropsychiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in substitution of dolutegravir: NEAR QD Study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17</a>	A1
286	2014-002632-14	A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14</a>	A7
287	2013-001476-37	SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37</a>	A2
288	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
289	2014-002281-70	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naive HIV-1-infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70</a>	A1
290	2017-000469-62	Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62</a>	A1
291	2015-000274-35	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35</a>	A1
292	2017-004750-42	EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION STRATEGY BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS OPTIMIZED TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS CARRYING ARCHIVED MULTIDRUG RESISTANCE	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42</a>	A1
293	2019-002733-10	Exploratory, open-label, randomized clinical trial to assess the efficacy of first-line dual vs. triple antiretroviral therapy (art) in hiv-1 reservoir and in peripheral compartments in hiv-infecte	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002733-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002733-10</a>	A1
294	2013-000547-85	MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85</a>	A1
295	2015-000856-16	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16</a>	A1
296	2019-004620-38	Study to assess the effect of a Darunavir/Cobicistat-based regimen on weight and body composition in HIV-infected subjects who present weight gain during a dolutegravir-based regimen	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004620-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004620-38</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
297	2015-000251-24	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral Reservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24</a>	A1
298	2014-004331-39	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39</a>	A1
299	2017-000151-10	Antiretroviral therapy proviral genotype-guided: pilot-proof of concept clinical trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10</a>	A1
300	2019-000800-14	Effectiveness of a dual therapy based on dolutegravir plus lamivudine on reduction of the viral reservoir, immune recovery and immune activation compared with a triple antiretroviral therapy based	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000800-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000800-14</a>	A1
301	2016-005226-11	Phase 4 clinical trial, randomized to evaluate the effect on immune recovery of triple antiretroviral maintenance therapy (elvitegravir / cobicistat 150/150 mg + tenofovir + emtricitabine alapenami	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11</a>	A1
302	2018-000497-30	Phase II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Vedolizumab combined with antiretroviral treatment to achieve functional healing in people infected with HIV-1 without previous antire	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30</a>	A1
303	2017-000432-34	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTRIC CLINICAL TRIAL OF A SINGLE ARM OF 16 LENGTHS OF TIME TO EVALUATE RETENTION WITH ELBASVIR / GRAZOPREXIVIR PLUS SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34</a>	A1
304	2016-004646-29	A phase IV open-label, randomized and pilot clinical trial, designed to evaluate the potential neurotoxicity of dolutegravir/lamivudine/abacavir in neurosymptomatic HIV patients and their reversi	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29</a>	A1
305	2019-000199-41	A phase IV, multicenter, open and randomized study to evaluate the impact of the change of antiretroviral treatment	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		from dual therapy to triple therapy on inflammation in patients with type 1 HIV i		
306	2018-001158-82	Phase IV, Open Label, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of abacavir/lamivudine/dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to tenofovir alafenamide/emtricitabine/d	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82</a>	A1
307	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14</a>	A1
308	2018-000926-79	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofo	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79</a>	A1
309	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54</a>	A1
310	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10</a>	A1
311	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17</a>	A1
312	2009-010270-37	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
313	2014-003710-84	The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84</a>	A1
314	2019-001961-34	ANRS 173 ALTAR A randomized, open-label, phase III trial comparing a dual nucleoside analogues strategy preceded by an induction period with an integrase inhibitor based triple therapy to an immedi	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34</a>	A1
315	2017-000040-17	Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral treatment taken 4 consecutive days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infec	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17</a>	A1
316	2014-000343-32	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32</a>	A1
317	2016-001159-37	A Multi-Site, Open-Label, Partially-Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Fixed Dose Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Based Regimens in French Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) G	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37</a>	A1
318	2017-001463-21	A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21</a>	A1
319	2014-003304-73	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73</a>	A1
320	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
321	2019-000586-20	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretr	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20</a>	A1
322	2017-004040-38	An open-label, multi-centre, randomised, switch study to evaluate the virological efficacy over 96 weeks of 2-drug therapy with DTG+RPV FDC in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected su	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004040-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004040-38</a>	A1
323	2014-004488-19	Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir /dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in pa-tients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study (	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19</a>	A1
324	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16</a>	A2
325	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12</a>	A1
326	2015-005238-23	A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23</a>	A1
327	2018-001645-14	An open randomized multicenter study comparing TAF/FTC/DRV/cobi vs. ABC/3TC/DTG in HIV-infected antiretroviral naïve patients. (The Symtri study)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14</a>	A1
328	2014-004578-40	A phase IV, open-label three-arm study investigating the impact of a combination of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine with raltegravir or dolutegravir or elvitegravir/cobicistat on renal	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40</a>	A1
329	2013-003704-39	An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppr	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
330	2015-000360-34	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34</a>	A1
331	2013-003243-36	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36</a>	A1
332	2016-000087-42	A multicentre, prospective, single arm, open-label 96 week observational trial of the tolerability, adherence and efficacy of a dolutegravir/abacavir/lamivudine single tablet regimen in HIV-1 antib	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000087-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000087-42</a>	A1
333	2012-000935-18	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18</a>	A1
334	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39</a>	A1
335	2019-004007-12	Brain connectivity and patient reported outcomes in people with HIV (PWH) with symptoms of insomnia switching integrase inhibitor-based ART; a randomised controlled study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12</a>	A1
336	2009-017951-87	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87</a>	A1
337	2011-003629-86	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each admini	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86</a>	A1
338	2009-018001-51	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com		
339	2009-017950-11	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11</a>	A1
340	2011-001646-16	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16</a>	A1
341	2010-020983-39	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39</a>	A1
342	2016-000459-28	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28</a>	A1
343	2018-000177-72	A Phase III, randomized, multicenter, open-label, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety and tolerability of switching to dolutegravir/lamivudine fixed dose combination in HIV-1 infe	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72</a>	A1
344	2015-004401-17	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults w	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17</a>	A1
345	2012-005823-34	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34</a>	A1
346	2009-010269-21	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects		
347	2014-005148-16	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16</a>	A1
348	2016-001646-25	A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25</a>	A1
349	2013-003527-11	ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11</a>	A1
350	2019-004435-23	A Phase IIb, randomized, partially blind, active controlled, dose-range finding study of GSK3640254 compared to a reference arm of dolutegravir, each in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors, in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adults	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004435-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004435-23</a>	A1

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu. Da sich in der Suche nach RCT (Abschnitt 4.3.1.1.3 und Anhang 4-B1) zeigte, dass es keine RCT zu Dolutegravir in Kindern mit HIV-1-Infektion im Alter ab 4 Wochen bis < 6 Jahre mit verfügbaren Daten gibt, wurde keine gesonderte Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>				
1	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289</a>	A1
2	NCT00151541	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541</a>	A2
3	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966</a>	A1
4	NCT00555035	GSK1349572 First Time in Human Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035</a>	A1
5	NCT00631592	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592</a>	A1
6	NCT00708110	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110</a>	A1
7	NCT00726336	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336</a>	A1
8	NCT00774111	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111</a>	A1
9	NCT00774735	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735</a>	A1
10	NCT00796263	Antiretroviral Therapy for Acute and Chronic HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263</a>	A1
11	NCT00828763	GSK1349572 Mass Balance Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763</a>	A1
12	NCT00841776	Comparative Antimicrobial Efficacy of Two Topical Acne Therapies for the Treatment of Facial Acne	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776</a>	A1
13	NCT00858455	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455</a>	A1
14	NCT00867152	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
15	NCT00883935	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935</a>	A1
16	NCT00942136	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136</a>	A1
17	NCT00950859	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859</a>	A1
18	NCT00951015	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015</a>	A1
19	NCT00996021	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021</a>	A1
20	NCT01068925	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925</a>	A1
21	NCT01098513	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513</a>	A1
22	NCT01098526	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526</a>	A1
23	NCT01209065	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065</a>	A1
24	NCT01214993	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993</a>	A1
25	NCT01227824	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824</a>	A1
26	NCT01231516	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516</a>	A1
27	NCT01231529	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529</a>	A1
28	NCT01231542	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
29	NCT01263015	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015</a>	A1
30	NCT01283100	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100</a>	A1
31	NCT01302847	Safety of and Immune Response to Dolutegravir in HIV-1 Infected Infants, Children, and Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302847</a>	A5
32	NCT01328041	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041</a>	A1
33	NCT01332565	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565</a>	A1
34	NCT01353716	Dolutegravir Renal Impairment Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716</a>	A1
35	NCT01366547	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547</a>	A1
36	NCT01382238	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238</a>	A1
37	NCT01404806	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806</a>	A1
38	NCT01425099	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099</a>	A1
39	NCT01449929	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naïve Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929</a>	A1
40	NCT01459315	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315</a>	A1
41	NCT01467518	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
42	NCT01467531	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531</a>	A1
43	NCT01498861	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861</a>	A1
44	NCT01499199	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199</a>	A1
45	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873</a>	A1
46	NCT01563328	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328</a>	A1
47	NCT01568892	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elvitegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892</a>	A1
48	NCT01622790	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790</a>	A1
49	NCT01641809	Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809</a>	A1
50	NCT01762995	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995</a>	A1
51	NCT01827540	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540</a>	A1
52	NCT01896921	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921</a>	A1
53	NCT01910402	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)		
54	NCT01933594	Evaluating the Safety and Efficacy of Romidepsin in Combination With Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults With Suppressed Viral Load	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594</a>	A1
55	NCT01939197	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/r/ABT-267 With and Without ABT-333 Coadministered With and Without Ribavirin in Adult With Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Coinfection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197</a>	A1
56	NCT01966822	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822</a>	A1
57	NCT01967771	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771</a>	A1
58	NCT02016924	Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co) and Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Pediatric Participants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924</a>	A2
59	NCT02028819	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819</a>	A1
60	NCT02037022	Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022</a>	A1
61	NCT02064374	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374</a>	A1
62	NCT02067767	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
63	NCT02069834	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834</a>	A1
64	NCT02075593	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593</a>	A1
65	NCT02076386	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386</a>	A1
66	NCT02082808	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808</a>	A1
67	NCT02098837	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837</a>	A1
68	NCT02105987	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987</a>	A1
69	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795</a>	A1
70	NCT02178592	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592</a>	A1
71	NCT02185300	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300</a>	A1
72	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998</a>	A1
73	NCT02211482	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
74	NCT02211690	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690</a>	A1
75	NCT02218320	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320</a>	A1
76	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217</a>	A1
77	NCT02227238	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238</a>	A1
78	NCT02242799	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799</a>	A1
79	NCT02245022	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022</a>	A1
80	NCT02251990	Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Participants (MK-5172-067)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990</a>	A1
81	NCT02259127	A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127</a>	A1
82	NCT02263326	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326</a>	A1
83	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035</a>	A1
84	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114</a>	A2
85	NCT02285374	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
86	NCT02302547	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547</a>	A1
87	NCT02319538	Hashimoto - a Surgical Disease. Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538</a>	A1
88	NCT02337322	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322</a>	A1
89	NCT02342769	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769</a>	A1
90	NCT02351908	Renal Integrase Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908</a>	A1
91	NCT02370979	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979</a>	A1
92	NCT02373930	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930</a>	A1
93	NCT02383108	Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Once Daily Integrate Inhibitor+Darunavir/Ritonavir in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108</a>	A1
94	NCT02384395	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395</a>	A1
95	NCT02386098	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098</a>	A1
96	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694</a>	A1
97	NCT02401828	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
98	NCT02404805	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805</a>	A1
99	NCT02422797	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797</a>	A1
100	NCT02429791	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791</a>	A1
101	NCT02437110	HERV-K Suppression Using Antiretroviral Therapy in Volunteers With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437110</a>	A1
102	NCT02449733	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733</a>	A1
103	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246</a>	A1
104	NCT02478632	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632</a>	A1
105	NCT02486133	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133</a>	A1
106	NCT02487706	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706</a>	A1
107	NCT02491242	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242</a>	A1
108	NCT02499978	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978</a>	A1
109	NCT02500446	Dolutegravir Impact on Residual Replication	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
110	NCT02509195	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195</a>	A1
111	NCT02513147	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147</a>	A1
112	NCT02519777	Integrase and Maraviroc Intensification in Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777</a>	A1
113	NCT02527096	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096</a>	A1
114	NCT02539576	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576</a>	A1
115	NCT02542852	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852</a>	A1
116	NCT02551523	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523</a>	A1
117	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268</a>	A1
118	NCT02557997	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997</a>	A1
119	NCT02566707	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707</a>	A1
120	NCT02569346	Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346</a>	A1
121	NCT02572947	A Pilot Study of MONOtherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
122	NCT02582684	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684</a>	A1
123	NCT02583048	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048</a>	A1
124	NCT02588820	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce Viral Reservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820</a>	A1
125	NCT02596334	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334</a>	A1
126	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120</a>	A1
127	NCT02605954	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954</a>	A1
128	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930</a>	A1
129	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956</a>	A1
130	NCT02616029	Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
131	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged $\geq 60$ Years	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783</a>	A1
132	NCT02621697	Dual Task in Institutionalized Elderly	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697</a>	A1
133	NCT02656511	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511</a>	A1
134	NCT02659761	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761</a>	A1
135	NCT02715479	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479</a>	A1
136	NCT02738931	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931</a>	A1
137	NCT02741557	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557</a>	A1
138	NCT02771249	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249</a>	A1
139	NCT02777229	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229</a>	A1
140	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Anti-Retroviral (ARV) Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655</a>	A1
141	NCT02831673	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
142	NCT02831764	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764</a>	A1
143	NCT02858401	Safety and Biological Activity of Vesatolimod in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401</a>	A1
144	NCT02868580	Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580</a>	A1
145	NCT02878642	Adherence to Dolutegravir and Outcome	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642</a>	A1
146	NCT02882230	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230</a>	A1
147	NCT02893488	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488</a>	A1
148	NCT02924389	Dolutegravir in Reservoirs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389</a>	A1
149	NCT02938520	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520</a>	A1
150	NCT02951052	Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052</a>	A1
151	NCT02961829	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829</a>	A1
152	NCT02976259	Kinetics of HIV-1-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
153	NCT02987530	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530</a>	A1
154	NCT03016533	Dolutegravir Study in HIV-1 Participants Completing IMPAACT Studies P1093 and P2019	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016533</a>	A5
155	NCT03017872	Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872</a>	A1
156	NCT03033836	Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836</a>	A1
157	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422</a>	A1
158	NCT03067285	A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285</a>	A1
159	NCT03078556	Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556</a>	A1
160	NCT03088943	Intraoperative Diastolic Function by TDI and STE	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943</a>	A1
161	NCT03094507	The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobicistat When Co-administered in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507</a>	A1
162	NCT03095638	Bioavailability Study of 10 Milligram (mg) and 5 mg Tablets Versus Conventional Tablets of Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638</a>	A1
163	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380</a>	A1
164	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
165	NCT03131635	Effectiveness of a Developmental Reciprocity Treatment Program in Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635</a>	A1
166	NCT03160105	Evaluation of a Simplified Strategy for the Long-term Management of HIV Infection (Simpl'HIV)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105</a>	A1
167	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165</a>	A1
168	NCT03198884	A Retrospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Nucleoside-Sparing Regimen of Darunavir, Ritonavir, and Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884</a>	A1
169	NCT03199690	A Clinical Study Investigating Rifampicin and Dolutegravir in Combination in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690</a>	A1
170	NCT03218592	ENLIGHTEN: Establishing Novel Antiretroviral (ARV) Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592</a>	A1
171	NCT03224338	Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338</a>	A1
172	NCT03249181	Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181</a>	A1
173	NCT03256422	Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422</a>	A1
174	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants $\geq 50$ Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701</a>	A1
175	NCT03280940	Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940</a>	A1
176	NCT03299049	Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049</a>	A1
177	NCT03314064	Phase 4 Study of Dolutegravir (DTG) in Russian Federation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
178	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740</a>	A1
179	NCT03332095	Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095</a>	A1
180	NCT03336346	Effect of Dolutegravir on Etonogestrel Levels in HIV-infected Women in Botswana	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346</a>	A1
181	NCT03360682	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682</a>	A1
182	NCT03435146	Safety Tolerability DDI Short Course Treatment of LTBI Infection With High-dose Rifapentine and Isoniazid or Standard Isoniazid Preventive Therapy in HIV+ Patients (DOLPHIN & DOLPHIN TOO)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146</a>	A1
183	NCT03441984	To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984</a>	A1
184	NCT03446573	Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573</a>	A1
185	NCT03447873	Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873</a>	A1
186	NCT03493568	Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568</a>	A1
187	NCT03512964	Rapid HIV Treatment Initiation, Access and Engagement in Care	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
188	NCT03515772	Drug-drug Interactions Between Antiretroviral Drugs and Cardiovascular Drugs in Elderly Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772</a>	A2
189	NCT03518060	Dolutegravir/Rilpivirine, Antiretroviral Efficacy Study Using Real-world Data in Subjects With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060</a>	A1
190	NCT03525730	LRAs United as a Novel Anti-HIV Strategy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525730</a>	A1
191	NCT03539224	Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224</a>	A1
192	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908</a>	A1
193	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689</a>	A1
194	NCT03564613	Study to Define Safety and Effectiveness of Dolutegravir (DTG) Use in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Pregnant Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613</a>	A1
195	NCT03577782	Vedolizumab Treatment in HIV-Infected Subjects Without Previous Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782</a>	A1
196	NCT03583684	Neuroimaging Predictors of Improvement to Pivotal Response Treatment (PRT) in Young Children With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684</a>	A1
197	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690</a>	A1
198	NCT03631732	Study to Evaluate Switching From a Regimen of Two Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Plus a Third Agent to a Fixed Dose Combination (FDC) of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF), in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected African American Participants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
199	NCT03639311	Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311</a>	A1
200	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783</a>	A1
201	NCT03675815	Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815</a>	A1
202	NCT03682848	Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naive Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848</a>	A1
203	NCT03683524	EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION STRATEGY BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS OPTIMIZED TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS CARRYING ARCHIVED MULTIDRUG RESISTANCE MUTATIONS	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524</a>	A1
204	NCT03685500	A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500</a>	A1
205	NCT03706898	Study to Evaluate the Safety and PK of Elpida® in Healthy Subjects and Patients With Hepatic Impairment and to Assess the Impact of Food Intake and Drug-Drug Interactions With Other Antiviral Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898</a>	A1
206	NCT03727152	Switching From Protease Inhibitor/Ritonavir to Generic Single Tablet Regimen of Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727152</a>	A1
207	NCT03731559	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of DTG With RIF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731559</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
208	NCT03732625	Neuropsychiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in Substitution of Dolutegravir: NEAR QD Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732625</a>	A1
209	NCT03754803	Description of Real World Antiviral Effectiveness and Sustainability of the 2-Drug Regimen Dolutegravir + Lamivudine in Untreated and Pre-treated Patients in Routine Clinical Care in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803</a>	A1
210	NCT03760458	The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458</a>	A2
211	NCT03778827	A Center Based Study of Pivotal Response Treatment for Preschoolers With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778827</a>	A1
212	NCT03782142	Effect on HIV Medications on EPC Cells	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142</a>	A1
213	NCT03813979	Pharmacokinetics of Single-dose Dolutegravir in HIV-seronegative Subjects With Severe Hepatic Impairment Compared to Matched Controls	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813979</a>	A1
214	NCT03816696	Study to Evaluate the Pharmacokinetic (PK) Interactions Between GSK3640254 and Dolutegravir (DTG)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816696</a>	A1
215	NCT03819114	Pharmacokinetic Study to Evaluate Double-Dose Levonorgestrel Emergency Contraception in Combination With Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy or Rifampicin-Containing Anti-Tuberculosis Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114</a>	A1
216	NCT03851588	Standard Versus Double Dose Dolutegravir in Patients With HIV-associated Tuberculosis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588</a>	A1
217	NCT03884673	Dolutegravir Plus Lamivudine Simplified Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673</a>	A1
218	NCT03892161	Clinical Evaluation of Adjusted Doses of Darunavir/Ritonavir With Rifampicin in HIV-infected Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892161</a>	A1
219	NCT03916328	BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
220	NCT03921723	Dolutegravir Pediatric Liquid Formulation Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921723</a>	A1
221	NCT03927313	Linezolid, Aspirin and Enhanced Dose Rifampicin in HIV-TBM	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313</a>	A1
222	NCT03945981	Rapid Test and Treat Dolutegravir Plus Lamivudine Study in Newly Diagnosed Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945981</a>	A1
223	NCT03954002	Quantification of Right Ventricular Function Using Simultaneous Transthoracic and Transoesophageal Echocardiography	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954002</a>	A1
224	NCT03964584	Evaluation of the Neurological and Psychiatric Adverse Events of Dolutegravir and Bictegravir in Real Life	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584</a>	A1
225	NCT03982277	Safety and Efficacy of High Dose Rifampicin in Tuberculosis (TB)-HIV Co-infected Patients on Efavirenz- or Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982277</a>	A1
226	NCT03984838	Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Dolutegravir and Rilpivirine (JULUCA™) 50 Milligram (mg)/25 mg Tablets in Healthy Subjects of Japanese Descent	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984838</a>	A1
227	NCT03988452	Nucleosides And Darunavir/Dolutegravir In Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452</a>	A1
228	NCT03991013	Tenofovir-lamivudine-dolutegravir Combination as Second-line ART: a Randomised Controlled Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991013</a>	A1
229	NCT04002323	Real Life Study of Dolutegravir Plus Lamivudine in HIV-1-Infected Treatment-Naive Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002323</a>	A1
230	NCT04012931	A Study of Switching to RPV Plus Other ARVs in HIV-1-infected Children (Aged 2 to <12 Years) Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012931</a>	A2
231	NCT04019873	'COMBINE-2': Real-world Evidence for Effectiveness of Two Drug Regimen, Antiretroviral Therapy With Integrase Inhibitors Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019873</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
232	NCT04021290	Regimen Switch to Dolutegravir/Lamivudine Fixed Dose Combination From Current Antiretroviral Regimen in HIV-1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SALSA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021290</a>	A1
233	NCT04022967	ANRS 12372 MODERATO Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022967</a>	A1
234	NCT04034862	Impact of Dolutegravir+Lamivudine Simplification on HIV-1 Reservoirs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034862</a>	A1
235	NCT04044001	BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044001</a>	A1
236	NCT04050449	Assess Therapeutic Efficacy and Emergence of HIV Drug Resistance Following Initiation of TLD	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050449</a>	A1
237	NCT04051970	Reducing Antiretroviral Treatments	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970</a>	A1
238	NCT04054089	Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089</a>	A1
239	NCT04066036	Population Effectiveness of Dolutegravir Implementation in Sub-Saharan Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066036</a>	A1
240	NCT04076423	A Phase IV Study to Assess the Impact of the Change of Antiretroviral Treatment From Dual Therapy to Triple Therapy on Inflammation in Patients With HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076423</a>	A1
241	NCT04121195	Dose Escalation Study to Determine the Pharmacokinetics of Atazanavir Administered With RIFampicin to HIV Positive Adults on sEcond-line ART Regimen With Suppressed HIV-1 Viral Load	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121195</a>	A1
242	NCT04133012	Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing Dolutegravir and Associated Nucleoside / Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors Backbone	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133012</a>	A1
243	NCT04145258	Intensified Tuberculosis Treatment to Reduce the Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145258</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
244	NCT04147715	Evaluation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Drug-Drug and Food Interactions of Single and Multiple Doses of S-648414 in Healthy Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147715</a>	A1
245	NCT04155554	Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bictegravir Based Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554</a>	A1
246	NCT04158713	Improving PRegnancy Outcomes With PReVEntive Therapy in Africa-2 (IMPROVE-2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713</a>	A1
247	NCT04166474	Drug Interactions Between Dolutegravir and Escalating Doses of Rifampicin	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166474</a>	A1
248	NCT04183738	Inflammation and Co-Infections in D <sup>2</sup> EFT	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183738</a>	A1
249	NCT04225325	Implication for Strategies of Long Term Control of Viral Replication in Patient With Primary HIV Infection (PHI)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325</a>	A1
250	NCT04229290	Second-line Switch to Dolutegravir Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229290</a>	A1
251	NCT04232540	Establishing Novel Antiretroviral Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence (ENLIGHTEN)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232540</a>	A1
252	NCT04238767	Dolutegravir in Real Life in Lesotho	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767</a>	A1
253	NCT04272242	Drug-Drug Interactions Between Rifapentine and Dolutegravir in HIV/LTBI Co-Infected Individuals	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272242</a>	A1
254	NCT04295460	Triple vs. Double Therapy in naïves HIV-Infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295460</a>	A1
255	NCT04302896	Development of a Urine-Based Point-of-Care Test for Adherence to Antiretroviral Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302896</a>	A1
256	NCT04311944	Early Fast-Track Versus Standard Care for Persons With HIV Initiating TLD	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311944</a>	A1
257	NCT04326504	Dolutegravir and Clinical Outcomes Among ART-recipients in Brazil	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326504</a>	A1
258	NCT04337450	DTG/3TC Fixed Dose Formulations for the Maintenance of Virological Suppression in Children With HIV Infection Aged 2 to <15 Years Old	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337450</a>	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
259	NCT04340388	Contribution of Dolutegravir to Obesity and Cardiovascular Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340388</a>	A1
260	NCT04431518	PK of JULUCA in Hemodialysis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431518</a>	A1
261	NCT04433780	DORA: The Safety of Doravirine-based First-line Antiretroviral Therapy for Women of Reproductive Potential Living With HIV in South Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780</a>	A1
262	NCT04442737	A Study of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Evaluated as a Fixed Dose Combination Regimen in Participants Switching From an Integrase Inhibitor Who Have Experienced Rapid Weight Gain	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737</a>	A1
263	NCT04453436	HIV Drug Resistance Among Individuals Failing Tenofovir/Lamivudine and Dolutegravir First Line Regimen in Brazil	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453436</a>	A1
264	NCT04487145	Dihydroartemisinin-Piperazine in the Context of Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145</a>	A2
265	NCT04493216	A Dose-Range Finding Clinical Trial Study in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected Treatment-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493216</a>	A1
266	NCT04495348	Explorations Into the Mechanism for INSTI-associated Weight Gain: a Focus on Energy Balance	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495348</a>	A1
267	NCT04518228	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228</a>	A1
268	NCT04538040	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040</a>	A1
269	NCT04549467	Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine Compared to Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in HIV-1-infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549467</a>	A1
270	NCT04553081	2DR Versus 3DR in a Prospective Randomized Controlled Switch Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
271	NCT04636437	Doravirine for Persons With Excessive Weight Gain on Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636437</a>	A1
272	NCT04568239	Impact of M184V on the Virological Efficacy to 3TC/DTG (LAMRES)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04568239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04568239</a>	A1
273	NCT04585737	Efficacy of Switching to DTG/3TC in Virologically-suppressed Adults Currently on B/F/TAF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737</a>	A1
274	NCT04600687	B/F/TAF Ease of Swallowability Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687</a>	A1
275	NCT04638686	REal-Life Cohort With DOLutegravir + LAMivudina:	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638686</a>	A1
276	NCT04612452	The DTG-SWITCH Study: Longitudinal Analysis of Virologic Failure and Drug Resistance at and After Switching to Dolutegravir-based First-line ART	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04612452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04612452</a>	A1
<b>EU-CTR</b>				
277	2012-005143-24	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24</a>	A1
278	2016-000346-61	A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61</a>	A1
279	2013-003197-27	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27</a>	A1
280	2010-020988-20	A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20</a>	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
281	2019-004109-28	HIV-1-RNA decay in semen and rectum and changes in HIV reservoir in rectal tissue in ART-naïve HIV+ men treated with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF (“DOLLARS study”)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28</a>	A1
282	2019-004999-19	Changes in weight, body composition and metabolic parameters after switch to dolutegravir/lamivudine compared to continued treatment with dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppress	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004999-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004999-19</a>	A1
283	2020-000205-89	Changes in weight, body composition and metabolic parameters after switch to either dolutegravir/lamivudine or doravirine/tenofovir/lamivudine compared to continued treatment with dolutegravir/teno	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000205-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000205-89</a>	A1
284	2014-005454-19	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19</a>	A1
285	2017-003541-17	Neuropsychiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in substitution of dolutegravir: NEAR QD Study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17</a>	A1
286	2014-002632-14	A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14</a>	A7
287	2013-001476-37	SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37</a>	A2
288	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36</a>	A1
289	2014-002281-70	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1?infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
290	2017-000469-62	Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62</a>	A1
291	2015-000274-35	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35</a>	A1
292	2017-004750-42	EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION STRATEGY BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS OPTIMIZED TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS CARRYING ARCHIVED MULTIDRUG RESISTANCE	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42</a>	A1
293	2019-002733-10	Exploratory, open-label, randomized clinical trial to assess the efficacy of first-line dual vs. triple antiretroviral therapy (art) in hiv-1 reservoir and in peripheral compartments in hiv-infected	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002733-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002733-10</a>	A1
294	2013-000547-85	MULTICENTRE STUDY TO ASSESS CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY OF THE SWITCH FROM PROTEASE INHIBITORS TO DOLUTEGRAVIR IN HIV-1-INFECTED SUBJECTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85</a>	A1
295	2015-000856-16	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16</a>	A1
296	2019-004620-38	Study to assess the effect of a Darunavir/Cobicistat-based regimen on weight and body composition in HIV-infected subjects who present weight gain during a dolutegravir-based regimen	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004620-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004620-38</a>	A1
297	2015-000251-24	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce ViraL REservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
298	2014-004331-39	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39</a>	A1
299	2017-000151-10	Antiretroviral therapy proviral genotype-guided: pilot-proof of concept clinical trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10</a>	A1
300	2019-000800-14	Effectiveness of a dual therapy based on dolutegravir plus lamivudine on reduction of the viral reservoir, immune recovery and immune activation compared with a triple antiretroviral therapy based	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000800-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000800-14</a>	A1
301	2016-005226-11	Phase 4 clinical trial, randomized to evaluate the effect on immune recovery of triple antiretroviral maintenance therapy (elvitegravir / cobicistat 150/150 mg + tenofovir + emtricitabine alapenami	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11</a>	A1
302	2018-000497-30	Phase II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Vedolizumab combined with antiretroviral treatment to achieve functional healing in people infected with HIV-1 without previous antire	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30</a>	A1
303	2017-000432-34	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTRIC CLINICAL TRIAL OF A SINGLE ARM OF 16 LENGTHS OF TIME TO EVALUATE RETENTION WITH ELBASVIR / GRAZOPREXIL PLUS SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34</a>	A1
304	2016-004646-29	A phase IV open- label, randomized and pilot clinical trial, designed to evaluate the potential neurotoxicity of dolutegravir/lamivudine/abacavir in neurosymptomatic HIV patients and their reversi	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29</a>	A1
305	2019-000199-41	A phase IV, multicenter, open and randomized study to evaluate the impact of the change of antiretroviral treatment from dual therapy to triple therapy on inflammation in patients with type 1 HIV i	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
306	2018-001158-82	Phase IV, Open Label, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of abacavir/lamivudine/dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to tenofovir alafenamide/emtricitabine/d	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82</a>	A1
307	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14</a>	A1
308	2018-000926-79	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofo	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79</a>	A1
309	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54</a>	A1
310	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10</a>	A1
311	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17</a>	A1
312	2009-010270-37	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37</a>	A1
313	2014-003710-84	The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
314	2019-001961-34	ANRS 173 ALTAR A randomized, open-label, phase III trial comparing a dual nucleoside analogues strategy preceded by an induction period with an integrase inhibitor based triple therapy to an immedi	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34</a>	A1
315	2017-000040-17	Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral treatment taken 4 consecutive days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infec	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17</a>	A1
316	2014-000343-32	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32</a>	A1
317	2016-001159-37	A Multi-Site, Open-Label, Partially-Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Fixed Dose Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Based Regimens in French Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) G	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37</a>	A1
318	2017-001463-21	A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21</a>	A1
319	2014-003304-73	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73</a>	A1
320	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35</a>	A1
321	2019-000586-20	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretr	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
322	2017-004040-38	An open-label, multi-centre, randomised, switch study to evaluate the virological efficacy over 96 weeks of 2-drug therapy with DTG+RPV FDC in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected su	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004040-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004040-38</a>	A1
323	2014-004488-19	Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir /dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in patients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study (	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19</a>	A1
324	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16</a>	A2
325	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment(START)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12</a>	A1
326	2015-005238-23	A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23</a>	A1
327	2018-001645-14	An open randomized multicenter study comparing TAF/FTC/DRV/cobi vs. ABC/3TC/DTG in HIV-infected antiretroviral naïve patients. (The Symtri study)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14</a>	A1
328	2014-004578-40	A phase IV, open-label three-arm study investigating the impact of a combination of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine with raltegravir or dolutegravir or elvitegravir/cobicistat on renal	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40</a>	A1
329	2013-003704-39	An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppr	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39</a>	A1
330	2015-000360-34	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
331	2013-003243-36	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36</a>	A1
332	2016-000087-42	A multicentre, prospective, single arm, open-label 96 week observational trial of the tolerability, adherence and efficacy of a dolutegravir/abacavir/lamivudine single tablet regimen in HIV-1 antib	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000087-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000087-42</a>	A1
333	2012-000935-18	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18</a>	A1
334	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39</a>	A1
335	2019-004007-12	Brain connectivity and patient reported outcomes in people with HIV (PWH) with symptoms of insomnia switching integrase inhibitor-based ART; a randomised controlled study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12</a>	A1
336	2009-017951-87	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87</a>	A1
337	2011-003629-86	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each admini	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86</a>	A1
338	2009-018001-51	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51</a>	A1
339	2009-017950-11	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u		
340	2011-001646-16	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16</a>	A1
341	2010-020983-39	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39</a>	A1
342	2016-000459-28	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28</a>	A1
343	2018-000177-72	A Phase III, randomized, multicenter, open-label, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety and tolerability of switching to dolutegravir/lamivudine fixed dose combination in HIV-1 infe	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72</a>	A1
344	2015-004401-17	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults w	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17</a>	A1
345	2012-005823-34	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34</a>	A1
346	2009-010269-21	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21</a>	A1
347	2014-005148-16	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16</a>	A1

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-		
348	2016-001646-25	A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25</a>	A1
349	2013-003527-11	ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11</a>	A1
350	2019-004435-23	A Phase IIb, randomized, partially blind, active controlled, dose-range finding study of GSK3640254 compared to a reference arm of dolutegravir, each in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors, in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naive adults	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004435-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004435-23</a>	A1

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov</b>				
1	NCT00042289	Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042289</a>	A1
2	NCT00151541	A Phase 3 Study to Compare the Safety and Efficacy of 5% Dapsone Topical Gel, (DTG) Twice Daily in Combination With Once Daily Vehicle Control, Adapalene Gel 0.1% or Benzoyl Peroxide Gel 4%	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151541</a>	A2
3	NCT00537966	Characterization of Acute and Recent HIV-1 Infections in Zurich: a Long-term Observational Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537966</a>	A1
4	NCT00555035	GSK1349572 First Time in Human Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555035</a>	A1
5	NCT00631592	GSK1349572 Repeat Dose Escalation and Relative Bioavailability Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631592</a>	A1
6	NCT00708110	Phase IIa Dose-ranging Study of GSK1349572 in HIV-1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708110</a>	A1
7	NCT00726336	GSK1349572 Drug Interaction With Tenofovir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726336</a>	A1
8	NCT00774111	GSK1349572 Drug Interaction Study With Etravirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774111</a>	A1
9	NCT00774735	GSK1349572 Drug Interaction Study With Protease Inhibitors	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774735</a>	A1
10	NCT00796263	Antiretroviral Therapy for Acute and Chronic HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796263</a>	A1
11	NCT00828763	GSK1349572 Mass Balance Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00828763</a>	A1
12	NCT00841776	Comparative Antimicrobial Efficacy of Two Topical Acne Therapies for the Treatment of Facial Acne	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841776</a>	A1
13	NCT00858455	A Study to Evaluate the Effect of Antacid and Multivitamin and Mineral Tablet on the Study Drug GSK1349572	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858455</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
14	NCT00867152	GSK1349572 Drug Interaction With Etravirine and Either Darunavir/Ritonavir or Lopinavir/Ritonavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867152</a>	A1
15	NCT00883935	GSK1349572 Drug Interaction Study With Atazanavir/Ritonavir and Atazanavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883935</a>	A1
16	NCT00942136	GSK1349572 Proton Pump Inhibitor Drug Interaction and Supratherapeutic Dose Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00942136</a>	A1
17	NCT00950859	A Pilot Study Assessing the Integrase Inhibitor GSK1349572 in HIV-infected Persons With Virus Resistant to Raltegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950859</a>	A1
18	NCT00951015	A Dose Ranging Trial of GSK1349572 and 2 NRTI in HIV-1 Infected, Therapy Naive Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951015</a>	A1
19	NCT00996021	Study to Assess Cardiac Conduction of GSK1349572	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996021</a>	A1
20	NCT01068925	Drug Interaction Study Between GSK1349572 and Tipranavir/Ritonavir in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01068925</a>	A1
21	NCT01098513	GSK1349572 Relative Bioavailability Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098513</a>	A1
22	NCT01098526	GSK1349572 Drug Interaction Study With Efavirenz	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01098526</a>	A1
23	NCT01209065	GSK1349572 Drug Interaction Study With Fosamprenavir/Ritonavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209065</a>	A1
24	NCT01214993	A Phase 1, Open Label, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of GSK1349572 on Iohexol and Para-Aminohippurate Clearance in Healthy Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214993</a>	A1
25	NCT01227824	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227824</a>	A1
26	NCT01231516	A Study of GSK1349572 Versus Raltegravir (RAL) With Investigator Selected Background Regimen in Antiretroviral-Experienced, Integrase Inhibitor-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231516</a>	A1
27	NCT01231529	GSK1349572 Hepatic Impairment Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231529</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
28	NCT01231542	Phase 1, Open Label, Two Arm, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Rifabutin on GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231542</a>	A1
29	NCT01263015	A Trial Comparing GSK1349572 50mg Plus Abacavir/Lamivudine Once Daily to Atripla (Also Called The SINGLE Trial)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263015</a>	A1
30	NCT01283100	A Drug Interaction Study Evaluating Plasma GSK2248761 and GSK1349572 Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283100</a>	A1
31	NCT01328041	A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328041</a>	A1
32	NCT01332565	A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) in Healthy Japanese Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332565</a>	A1
33	NCT01353716	Dolutegravir Renal Impairment Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353716</a>	A1
34	NCT01366547	Relative Bioavailability Study of Two New Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Tablets	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366547</a>	A1
35	NCT01382238	Relative Bioavailability Study of a Pediatric Granule Formulation of Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382238</a>	A1
36	NCT01404806	GSK1349572 Exposure in Blood, Cervicovaginal Fluid, and Cervical and Vaginal Tissue in Healthy Female Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404806</a>	A1
37	NCT01425099	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and Prednisone	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425099</a>	A1
38	NCT01449929	Dolutegravir Compared to Darunavir/Ritonavir , Each in Combination With Dual Nucleoside Reverse	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449929</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in ART-naive Subjects		
39	NCT01459315	GSK1349572 Exposure in Blood, Seminal Fluid, and Rectal Fluid and Tissue in Healthy Male Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459315</a>	A1
40	NCT01467518	Methadone-Dolutegravir (DTG - GSK1349572) Drug Interaction Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467518</a>	A1
41	NCT01467531	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531</a>	A1
42	NCT01498861	Drug Interaction Study Between Dolutegravir and an Oral Contraceptive Containing Norgestimate and Ethinylestradiol	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498861</a>	A1
43	NCT01499199	A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in the Central Nervous System in HIV-1 Infected ART-naive Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499199</a>	A1
44	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873</a>	A1
45	NCT01563328	A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563328</a>	A1
46	NCT01568892	Study Assessing Dolutegravir in HIV-1 Infected Subjects With Virus Resistant to Raltegravir and/or Elivitegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568892</a>	A1
47	NCT01622790	Evaluation of the Bioequivalence of a Combined Formulated Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01622790</a>	A1
48	NCT01641809	Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
49	NCT01762995	A Study to Evaluate the Effects of Calcium Carbonate and Ferrous Fumarate on Pharmacokinetics of Dolutegravir in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01762995</a>	A1
50	NCT01827540	Study of Dolutegravir (DTG) on PK of Cenicriviroc (CVC), and CVC on PK of DTG & on a Single Dose of Midazolam	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827540</a>	A1
51	NCT01896921	Switch to Maraviroc + Integrase Inhibitor	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896921</a>	A1
52	NCT01910402	A Study to Determine Safety and Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine (DTG/ABC/3TC) in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Antiretroviral Therapy (ART) Naïve Women (ARIA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910402</a>	A1
53	NCT01933594	Evaluating the Safety and Efficacy of Romidepsin in Combination With Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults With Suppressed Viral Load	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933594</a>	A1
54	NCT01939197	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/r/ABT-267 With and Without ABT-333 Coadministered With and Without Ribavirin in Adult With Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 Coinfection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197</a>	A1
55	NCT01966822	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In HIV-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966822</a>	A1
56	NCT01967771	Effect of Carbamazepine on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967771</a>	A1
57	NCT02016924	Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co) and Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016924</a>	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Pediatric Participants		
58	NCT02028819	Compassionate Use of Ibalizumab for the Treatment of HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028819</a>	A1
59	NCT02037022	Pivotal Response Treatment Package for Young Children With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037022</a>	A1
60	NCT02064374	Effect of Dolutegravir on Metformin Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064374</a>	A1
61	NCT02067767	Multicentric Open-label Study of Switch From Abacavir/Lamivudine Fixed Dose Combination Plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults (SWAD)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02067767</a>	A1
62	NCT02069834	Dolutegravir + Rilpivirine Switch Study (DORISS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069834</a>	A1
63	NCT02075593	ING200336, Pharmacokinetic and Safety Study in Pregnant Women With Human Immuno Virus Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075593</a>	A1
64	NCT02076386	A Prospective, Non-interventional Study of the Use of Dolutegravir as Part of Combination Antiretroviral Therapy in Routine Daily Practice in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076386</a>	A1
65	NCT02082808	Study to Evaluate the Drug Interaction Between Dolutegravir (DTG) and Daclatasvir (DCV) in Healthy Adult Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082808</a>	A1
66	NCT02098837	Cardiovascular Risk in HIV Patients Switching From a Boosted Protease Inhibitor (PI) to Dolutegravir (DTG)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098837</a>	A1
67	NCT02105987	A Phase IIIb Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Switching to a Fixed-dose	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105987</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Combination of Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudine From Current Antiretroviral Regimen		
68	NCT02121795	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Participants Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing FTC/TDF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121795</a>	A1
69	NCT02178592	Open-label Study of Dolutegravir (DTG) or Efavirenz (EFV) for Human Immunodeficiency Virus (HIV) - Tuberculosis (TB) Co-infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178592</a>	A1
70	NCT02185300	Bioavailability Study of a Dolutegravir Dispersible Tablet and Effect of Different Types of Water on the Dispersible Tablet in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185300</a>	A1
71	NCT02194998	Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998</a>	A1
72	NCT02211482	Dolutegravir-Lamivudine as Dual Therapy in Naive HIV-Infected Patients: A Pilot Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211482</a>	A1
73	NCT02211690	The Tolerability of, and Adherence to, Dolutegravir With Co-formulated Tenofovir-emtricitabine for HIV Non-occupational Post-exposure Prophylaxis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02211690</a>	A1
74	NCT02218320	Comparison of Virologic and Immunologic Responses to Raltegravir and Dolutegravir in the Gastrointestinal Tract of HIV-Positive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218320</a>	A1
75	NCT02219217	SSAT061: PK of DTG and EVT/COBI in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219217</a>	A1
76	NCT02227238	Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227238</a>	A1
77	NCT02242799	Dolutegravir Interactions With Artemisinin-based Combination Therapies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242799</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
78	NCT02245022	Safety and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates: A Pilot Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245022</a>	A1
79	NCT02251990	Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Participants (MK-5172-067)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990</a>	A1
80	NCT02259127	A Randomised Trial of Dolutegravir (DTG)-Based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care (SOC) in Children With HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259127</a>	A1
81	NCT02263326	Dolutegravir Antiretroviral Strategy to Promote Improvement and Reduce Drug Exposure	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263326</a>	A1
82	NCT02284035	Safety & Efficacy of Dual Therapy With Raltegravir/Lamivudine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284035</a>	A1
83	NCT02285114	Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2-NRTI-Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114</a>	A2
84	NCT02285374	Efavirenz to Dolutegravir Switch in Patients With CNS Toxicity	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285374</a>	A1
85	NCT02302547	Trial to Evaluate the Interest of a Reductive Anti Retroviral Strategy Using Dual Therapy In spite of Triple Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302547</a>	A1
86	NCT02319538	Hashimoto - a Surgical Disease. Total Thyroidectomy Makes Antibodies Disappear and Ameliorates Symptoms	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319538</a>	A1
87	NCT02337322	Immune Recovery in Advanced , ARV-naïve, HIV-1-infected Individuals Taking Dolutegravir or Ritonavir-boosted Darunavir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337322</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
88	NCT02342769	Prospective Non-Interventional Observational Study of Use of TRIUMEQ and Corresponding Monitoring Measures in Clinical Practice in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342769</a>	A1
89	NCT02351908	Renal Integrase Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351908</a>	A1
90	NCT02370979	Impact of Starting a Dolutegravir-based Regimen on HIV-1 Proviral DNA Reservoir Of Treatment Naïve and Experienced Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370979</a>	A1
91	NCT02373930	Relative Oral Bioavailability Study of Different Fixed Dose Combinations of Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02373930</a>	A1
92	NCT02383108	Strategy for Maintenance of HIV Suppression With Once Daily Integrase Inhibitor+Darunavir/Ritonavir in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02383108</a>	A1
93	NCT02384395	Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Initiated During Acute HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384395</a>	A1
94	NCT02386098	Strategy-confirming Study of BMS-955176 to Treat HIV-1 Infected Treatment-experienced Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386098</a>	A1
95	NCT02397694	Safety and Efficacy of Bictegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397694</a>	A1
96	NCT02401828	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401828</a>	A1
97	NCT02404805	Drug Interaction Potential Between Dolutegravir and Simeprevir in HIV/HCV Seronegative Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404805</a>	A1
98	NCT02422797	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422797</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-2)		
99	NCT02429791	Regimen Switch to Dolutegravir + Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SWORD-1)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429791</a>	A1
100	NCT02437110	HERV-K Suppression Using Antiretroviral Therapy in Volunteers With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437110</a>	A1
101	NCT02449733	Comprehensive HIV Prevention Package for MSM in Port Elizabeth	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449733</a>	A1
102	NCT02469246	Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed on Regimens Containing ABC/3TC	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469246</a>	A1
103	NCT02478632	Bone Mineral Density in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infected Adult Subjects Switching From a Tenofovir Regimen to a Dolutegravir Plus Rilpivirine Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478632</a>	A1
104	NCT02486133	Dual Therapy With Boosted Darunavir + Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486133</a>	A1
105	NCT02487706	Assessment of Dolutegravir Removed by Hemodialysis in HIV-infected Patients With End-stage Renal Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487706</a>	A1
106	NCT02491242	Dolutegravir-based Dual Therapies in HIV-infected Patients With Virological Suppression	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491242</a>	A1
107	NCT02499978	Darunavir/Cobicistat and Dolutegravir to Maintain Virologic Suppression and Reduce NRTI-associated Toxicity	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499978</a>	A1
108	NCT02500446	Dolutegravir Impact on Residual Replication	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500446</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
109	NCT02509195	SSAT064: Pharmacokinetics of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in HIV Patients of 60 Years and Over	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509195</a>	A1
110	NCT02513147	HIV Reservoir Dynamics After Switching to Dolutegravir in Patients on a PI and 2 NRTI Based Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513147</a>	A1
111	NCT02519777	Integrase and Maraviroc Intensification in Neurocognitive Dysfunction (InMIND)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519777</a>	A1
112	NCT02527096	A Trial Evaluating Maintenance Therapy With Lamivudine (Epivir®) and Dolutegravir (Tivicay®) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Patients Virologically Suppressed With Triple Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) (ANRS 167 Lamidol)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02527096</a>	A1
113	NCT02539576	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudine Fixed-dose Combination Tablets in Healthy Japanese Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02539576</a>	A1
114	NCT02542852	A Study of a Nucleoside Sparing Regimen in HIV-1 Infected Patients With Detectable Viremia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542852</a>	A1
115	NCT02551523	Early Simplified: A Trial to Compare the Efficacy of Standard of Care Combination Antiretroviral Therapy With a Simplified Dolutegravir Monotherapy in Patients With a Primary HIV-1 Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551523</a>	A1
116	NCT02556268	Interaction With HIV Antiretroviral Agents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556268</a>	A1
117	NCT02557997	Effects of Dolutegravir Based Regimen on HIV-1 Reservoir and Immune Activation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557997</a>	A1
118	NCT02566707	Pharmacokinetics of Atazanavir /Dolutegravir/Lamivudine Regimen as Maintenance Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566707</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
119	NCT02569346	Bioequivalence Study of CRushed TriUMeq With or Without Drip Feed Compared to the Whole Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569346</a>	A1
120	NCT02572947	A Pilot Study of MONotherapy of DOLutegravir in HIV-1 Virologically Suppressed Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572947</a>	A1
121	NCT02582684	Dolutegravir Plus Lamivudine Dual Therapy in Treatment Naïve HIV-1 Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582684</a>	A1
122	NCT02583048	Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bedaquiline and Delamanid, Alone and in Combination, For Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583048</a>	A1
123	NCT02588820	Impact of Extremely Early Antiretroviral Therapy to Reduce ViraL REservoir and Induce Functional CURE of HIV-1 Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588820</a>	A1
124	NCT02596334	Study to Evaluate the Efficacy of MONotherapy of TiviCAY® Versus a Triple Therapy in HIV-1-infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596334</a>	A1
125	NCT02603120	Safety and Efficacy of Switching From Dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120</a>	A1
126	NCT02605954	Safety and Efficacy of Switching From Regimens of ABC/3TC + a 3rd Agent to E/C/F/TAF Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV 1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605954</a>	A1
127	NCT02607930	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930</a>	A1
128	NCT02607956	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults		
129	NCT02616029	Study to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed HIV-1 Infected Adults Harboring the Archived Isolated NRTI Resistance Mutation M184V/M184I	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616029</a>	A1
130	NCT02616783	Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Containing Regimen to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) Fixed-Dose Combination (FDC) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Adults Aged $\geq 60$ Years	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616783</a>	A1
131	NCT02621697	Dual Task in Institutionalized Elderly	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621697</a>	A1
132	NCT02656511	Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy During "Hyperacute" HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656511</a>	A1
133	NCT02659761	Triumeq As an Integrase Single Tablet Regimen in People With HIV Who Inject Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659761</a>	A1
134	NCT02715479	A Study to Evaluate the Effect of BMS-955176 on Pharmacokinetics of Dolutegravir and the Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of BMS-955176	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715479</a>	A1
135	NCT02738931	Relative Bio-availability Study of Dolutegravir and Lamivudine Fixed Dose Combinations	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738931</a>	A1
136	NCT02741557	Bioequivalence Study of a Fixed-dose Combination (FDC) of Dolutegravir (DTG) and Rilpivirine (RPV)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741557</a>	A1
137	NCT02771249	Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771249</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
138	NCT02777229	Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777229</a>	A1
139	NCT02800655	Digital Health Feedback System for Longitudinal Measurement of Medication Adherence During Anti-Retroviral (ARV) Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02800655</a>	A1
140	NCT02831673	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir Plus Lamivudine With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 1)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831673</a>	A1
141	NCT02831764	An Efficacy, Safety, and Tolerability Study Comparing Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) With Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in Treatment naïve HIV Infected Subjects (Gemini 2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831764</a>	A1
142	NCT02858401	Safety and Biological Activity of Vesatolimod in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858401</a>	A1
143	NCT02868580	Safety and Tolerability of Antiretroviral (Triumeq) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868580</a>	A1
144	NCT02878642	Adherence to Dolutegravir and Outcome	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878642</a>	A1
145	NCT02882230	Evaluation of Neurologic and Psychiatric Adverse Events of Several Antiretroviral Drugs in Real Life Setting	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02882230</a>	A1
146	NCT02893488	Relative Bioavailability Study of a Fixed-dose Combination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine Dispersible Tablet	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893488</a>	A1
147	NCT02924389	Dolutegravir in Reservoirs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924389</a>	A1
148	NCT02938520	Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants		
149	NCT02951052	Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052</a>	A1
150	NCT02961829	Multi Interventional Study Exploring HIV-1 Residual Replication: a Step Towards HIV-1 Eradication and Sterilizing Cure	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961829</a>	A1
151	NCT02976259	Kinetics of HIV-1-RNA Decay in Seminal Plasma of Men Treated by Dolutegravir at the Time of Primary HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976259</a>	A1
152	NCT02987530	National Multicenter Trial Evaluating Two Treatments in Patients With Primary Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987530</a>	A1
153	NCT03017872	Dolutegravir and Darunavir Evaluation in Adults Failing Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03017872</a>	A1
154	NCT03033836	Dolutegravir Plus Tenofovir/Lamivudine or Emtricitabine in HIV-1 Infected Transgender Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033836</a>	A1
155	NCT03048422	Evaluating the Efficacy and Safety of Dolutegravir-Containing Versus Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy Regimens in HIV-1-Infected Pregnant Women and Their Infants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048422</a>	A1
156	NCT03067285	A Phase IV, Open-label, Randomised, Pilot Clinical Trial Designed to Evaluate the Potential Neurotoxicity of Dolutegravir/Lamivudine/Abacavir in Neurosymptomatic HIV Patients and Its Reversibility After Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide. DREAM Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067285</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
157	NCT03078556	Bioequivalence Study of Fixed Dose Versus Single Entities of Dolutegravir and Lamivudine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078556</a>	A1
158	NCT03088943	Intraoperative Diastolic Function by TDI and STE	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088943</a>	A1
159	NCT03094507	The Pharmacokinetics of Dolutegravir, Darunavir/Cobicistat When Co-administered in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094507</a>	A1
160	NCT03095638	Bioavailability Study of 10 Milligram (mg) and 5 mg Tablets Versus Conventional Tablets of Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095638</a>	A1
161	NCT03110380	Switching to a Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110380</a>	A1
162	NCT03122262	ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122262</a>	A1
163	NCT03131635	Effectiveness of a Developmental Reciprocity Treatment Program in Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131635</a>	A1
164	NCT03160105	Evaluation of a Simplified Strategy for the Long-term Management of HIV Infection (Simpl'HIV)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160105</a>	A1
165	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165</a>	A1
166	NCT03198884	A Retrospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Nucleoside-Sparing Regimen of Darunavir, Ritonavir, and Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198884</a>	A1
167	NCT03199690	A Clinical Study Investigating Rifampicin and Dolutegravir in Combination in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199690</a>	A1
168	NCT03218592	ENLIGHTEN: Establishing Novel Antiretroviral (ARV) Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218592</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
169	NCT03224338	Dolutegravir Plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224338</a>	A1
170	NCT03249181	Dolutegravir in Pregnant HIV Mothers and Their Neonates	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249181</a>	A1
171	NCT03256422	Antiretroviral Treatment Taken 4 Days Per Week Versus Continuous Therapy 7/7 Days Per Week in HIV-1 Infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03256422</a>	A1
172	NCT03275701	Evaluating BMD in Participants $\geq 50$ Years Old Switching From EVG/COBI/FTC/TAF or EVG/COBI/FTC/TDF to ABC/DTG/3TC	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275701</a>	A1
173	NCT03280940	Impact of Different Integrase Inhibitor Based Regimen on Immune Activation Among HIV naïve Patient (INTATTI)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280940</a>	A1
174	NCT03299049	Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049</a>	A1
175	NCT03314064	Phase 4 Study of Dolutegravir (DTG) in Russian Federation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314064</a>	A1
176	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740</a>	A1
177	NCT03332095	Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Doravirine (MK-1439) and Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (MK-1439A) in HIV-1-Infected Children and Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332095</a>	A1
178	NCT03336346	Effect of Dolutegravir on Etonogestrel Levels in HIV-infected Women in Botswana	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336346</a>	A1
179	NCT03360682	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics (PK) Interactions and Safety of	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360682</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Dolutegravir Plus 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in HIV-1-Infected Solid Organ Transplant Patients		
180	NCT03435146	Safety Tolerability DDI Short Course Treatment of LTBI Infection With High-dose Rifapentine and Isoniazid or Standard Isoniazid Preventive Therapy in HIV+ Patients (DOLPHIN & DOLPHIN TOO)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435146</a>	A1
181	NCT03441984	To Assess the Relative Bioavailability (BA) of TRIUMEQ® and Dolutegravir and Lamivudine (DTG/3TC) Pediatric Dispersible Tablet Formulations in Healthy Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03441984</a>	A1
182	NCT03446573	Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573</a>	A1
183	NCT03447873	Tripe Versus Dual Antiretroviral Therapy in HIV-infected Patients With Virological Suppression (Tridual)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447873</a>	A1
184	NCT03493568	Switch From Dual Regimens Based on Dolutegravir Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor to E/C/F/TAF in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients (Be-OnE)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493568</a>	A1
185	NCT03512964	Rapid HIV Treatment Initiation, Access and Engagement in Care	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512964</a>	A1
186	NCT03515772	Drug-drug Interactions Between Antiretroviral Drugs and Cardiovascular Drugs in Elderly Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515772</a>	A2
187	NCT03518060	Dolutegravir/Rilpivirine, Antiretroviral Efficacy Study Using Real-world Data in Subjects With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518060</a>	A1
188	NCT03525730	LRAs United as a Novel Anti-HIV Strategy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525730</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
189	NCT03539224	Antiretroviral Treatment Guided by Proviral Genotype: Pilot Trial of Proof of Concept	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539224</a>	A1
190	NCT03547908	Safety and Efficacy of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive, HIV-1 and Hepatitis B Co-Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547908</a>	A1
191	NCT03549689	Effect of Reducing Nucleotide Exposure on Bone Health (ReNew)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549689</a>	A1
192	NCT03564613	Study to Define Safety and Effectiveness of Dolutegravir (DTG) Use in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Positive Pregnant Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564613</a>	A1
193	NCT03577782	Vedolizumab Treatment in HIV-Infected Subjects Without Previous Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577782</a>	A1
194	NCT03583684	Neuroimaging Predictors of Improvement to Pivotal Response Treatment (PRT) in Young Children With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583684</a>	A1
195	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690</a>	A1
196	NCT03631732	Study to Evaluate Switching From a Regimen of Two Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI) Plus a Third Agent to a Fixed Dose Combination (FDC) of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF), in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected African American Participants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631732</a>	A1
197	NCT03639311	Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study		
198	NCT03656783	Effects of Biktarvy on CFR in Stable HIV Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656783</a>	A1
199	NCT03675815	Body Composition Sub-study of the D2EFT Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675815</a>	A1
200	NCT03682848	Safety and Efficacy of Dolutegravir/Lamivudine (DTG/3TC) in Therapy-naïve Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682848</a>	A1
201	NCT03683524	EFFICACY AND SAFETY OF A SIMPLIFICATION STRATEGY BASED ON DOLUTEGRAVIR AND DARUNAVIR / COBICISTAT VS OPTIMIZED TREATMENT IN SUPPRESSED HIV-1-INFECTED PATIENTS CARRYING ARCHIVED MULTIDRUG RESISTANCE MUTATIONS	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683524</a>	A1
202	NCT03685500	A Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to Tenofovir/Alafenamide/Emtricitabine/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685500</a>	A1
203	NCT03706898	Study to Evaluate the Safety and PK of Elpida® in Healthy Subjects and Patients With Hepatic Impairment and to Assess the Impact of Food Intake and Drug-Drug Interactions With Other Antiviral Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706898</a>	A1
204	NCT03727152	Switching From Protease Inhibitor/Ritonavir to Generic Single Tablet Regimen of Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727152</a>	A1
205	NCT03731559	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of DTG With RIF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731559</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
206	NCT03732625	Neuropsychiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in Substitution of Dolutegravir: NEAR QD Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732625</a>	A1
207	NCT03754803	Description of Real World Antiviral Effectiveness and Sustainability of the 2-Drug Regimen Dolutegravir + Lamivudine in Untreated and Pre-treated Patients in Routine Clinical Care in Germany	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754803</a>	A1
208	NCT03760458	The Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less Than 12 Years of Age	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760458</a>	A2
209	NCT03778827	A Center Based Study of Pivotal Response Treatment for Preschoolers With Autism	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778827</a>	A1
210	NCT03782142	Effect on HIV Medications on EPC Cells	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03782142</a>	A1
211	NCT03813979	Pharmacokinetics of Single-dose Dolutegravir in HIV-seronegative Subjects With Severe Hepatic Impairment Compared to Matched Controls	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03813979</a>	A1
212	NCT03816696	Study to Evaluate the Pharmacokinetic (PK) Interactions Between GSK3640254 and Dolutegravir (DTG)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816696</a>	A1
213	NCT03819114	Pharmacokinetic Study to Evaluate Double-Dose Levonorgestrel Emergency Contraception in Combination With Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy or Rifampicin-Containing Anti-Tuberculosis Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114</a>	A1
214	NCT03851588	Standard Versus Double Dose Dolutegravir in Patients With HIV-associated Tuberculosis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851588</a>	A1
215	NCT03884673	Dolutegravir Plus Lamivudine Simplified Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884673</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
216	NCT03892161	Clinical Evaluation of Adjusted Doses of Darunavir/Ritonavir With Rifampicin in HIV-infected Volunteers	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892161</a>	A1
217	NCT03916328	BONE: STAR (Switching to TAF Based Anti-Retroviral Therapy) Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916328</a>	A1
218	NCT03921723	Dolutegravir Pediatric Liquid Formulation Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921723</a>	A1
219	NCT03927313	Linezolid, Aspirin and Enhanced Dose Rifampicin in HIV-TBM	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03927313</a>	A1
220	NCT03945981	Rapid Test and Treat Dolutegravir Plus Lamivudine Study in Newly Diagnosed Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infected Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945981</a>	A1
221	NCT03954002	Quantification of Right Ventricular Function Using Simultaneous Transthoracic and Transoesophageal Echocardiography	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954002</a>	A1
222	NCT03964584	Evaluation of the Neurological and Psychiatric Adverse Events of Dolutegravir and Bictegravir in Real Life	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964584</a>	A1
223	NCT03982277	Safety and Efficacy of High Dose Rifampicin in Tuberculosis (TB)-HIV Co-infected Patients on Efavirenz- or Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982277</a>	A1
224	NCT03984838	Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Dolutegravir and Rilpivirine (JULUCA™) 50 Milligram (mg)/25 mg Tablets in Healthy Subjects of Japanese Descent	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03984838</a>	A1
225	NCT03988452	Nucleosides And Darunavir/Dolutegravir In Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452</a>	A1
226	NCT03991013	Tenofovir-lamivudine-dolutegravir Combination as Second-line ART: a Randomised Controlled Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991013</a>	A1
227	NCT04002323	Real Life Study of Dolutegravir Plus Lamivudine in HIV-1-Infected Treatment-Naive Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04002323</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
228	NCT04012931	A Study of Switching to RPV Plus Other ARVs in HIV-1-infected Children (Aged 2 to <12 Years) Who Are Virologically Suppressed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012931">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012931</a>	A2
229	NCT04019873	'COMBINE-2': Real-world Evidence for Effectiveness of Two Drug Regimen, Antiretroviral Therapy With Integrase Inhibitors Plus a Reverse Transcriptase Inhibitor	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019873</a>	A1
230	NCT04021290	Regimen Switch to Dolutegravir/Lamivudine Fixed Dose Combination From Current Antiretroviral Regimen in HIV-1 Infected and Virologically Suppressed Adults (SALSA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021290</a>	A1
231	NCT04022967	ANRS 12372 MODERATO Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022967</a>	A1
232	NCT04034862	Impact of Dolutegravir+Lamivudine Simplification on HIV-1 Reservoirs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034862</a>	A1
233	NCT04044001	BTZ-043 - Multiple Ascending Dose (MAD) to Evaluate Safety, Tolerability and Early Bactericidal Activity (EBA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044001</a>	A1
234	NCT04050449	Assess Therapeutic Efficacy and Emergence of HIV Drug Resistance Following Initiation of TLD	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050449</a>	A1
235	NCT04051970	Reducing Antiretroviral Treatments	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051970</a>	A1
236	NCT04054089	Evaluating Inflammatory and Immunological Changes of HIV-positive Patients Switching to DTG Dual Regimen Compared to Those Switching to a Triple Drugs Regimen (B/F/TAF)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054089</a>	A1
237	NCT04066036	Population Effectiveness of Dolutegravir Implementation in Sub-Saharan Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066036</a>	A1
238	NCT04076423	A Phase IV Study to Assess the Impact of the Change of Antiretroviral Treatment From Dual Therapy to Triple Therapy on Inflammation in Patients With HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076423</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
239	NCT04121195	Dose Escalation Study to Determine the Pharmacokinetics of Atazanavir Administered With RIfampicin to HIV Positive Adults on sEcond-line ART Regimen With Suppressed HIV-1 Viral Load	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04121195</a>	A1
240	NCT04133012	Cartography of Virologic Reservoir Related to Antiretroviral Concentrations in HIV-1 Chronic Patients Treated by a First Line Treatment Containing Dolutegravir and Associated Nucleoside / Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors Backbone	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133012</a>	A1
241	NCT04145258	Intensified Tuberculosis Treatment to Reduce the Mortality of Patients With Tuberculous Meningitis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145258</a>	A1
242	NCT04147715	Evaluation of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Drug-Drug and Food Interactions of Single and Multiple Doses of S-648414 in Healthy Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147715</a>	A1
243	NCT04155554	Neurological Monitoring in Patients Switching From Dolutegravir Based Regimen to Bictegravir Based Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155554</a>	A1
244	NCT04158713	Improving PRegnancy Outcomes With PReVENTive Therapy in Africa-2 (IMPROVE-2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713</a>	A1
245	NCT04166474	Drug Interactions Between Dolutegravir and Escalating Doses of Rifampicin	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166474</a>	A1
246	NCT04183738	Inflammation and Co-Infections in D <sup>2</sup> EFT	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183738</a>	A1
247	NCT04225325	Implication for Strategies of Long Term Control of Viral Replication in Patient With Primary HIV Infection (PHI)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225325</a>	A1
248	NCT04229290	Second-line Switch to Dolutegravir Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04229290</a>	A1
249	NCT04232540	Establishing Novel Antiretroviral Imaging for Hair to Elucidate Non-Adherence (ENLIGHTEN)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232540</a>	A1
250	NCT04238767	Dolutegravir in Real Life in Lesotho	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
251	NCT04272242	Drug-Drug Interactions Between Rifapentine and Dolutegravir in HIV/LTBI Co-Infected Individuals	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272242</a>	A1
252	NCT04295460	Triple vs. Double Therapy in naïves HIV-Infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295460</a>	A1
253	NCT04302896	Development of a Urine-Based Point-of-Care Test for Adherence to Antiretroviral Drugs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04302896</a>	A1
254	NCT04311944	Early Fast-Track Versus Standard Care for Persons With HIV Initiating TLD	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311944</a>	A1
255	NCT04326504	Dolutegravir and Clinical Outcomes Among ART-recipients in Brazil	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04326504</a>	A1
256	NCT04337450	DTG/3TC Fixed Dose Formulations for the Maintenance of Virological Suppression in Children With HIV Infection Aged 2 to <15 Years Old	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337450</a>	A2
257	NCT04340388	Contribution of Dolutegravir to Obesity and Cardiovascular Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340388</a>	A1
258	NCT04431518	PK of JULUCA in Hemodialysis	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431518</a>	A1
259	NCT04433780	DORA: The Safety of Doravirine-based First-line Antiretroviral Therapy for Women of Reproductive Potential Living With HIV in South Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433780</a>	A1
260	NCT04442737	A Study of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Evaluated as a Fixed Dose Combination Regimen in Participants Switching From an Integrase Inhibitor Who Have Experienced Rapid Weight Gain	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04442737</a>	A1
261	NCT04453436	HIV Drug Resistance Among Individuals Failing Tenofovir/Lamivudine and Dolutegravir First Line Regimen in Brazil	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04453436</a>	A1
262	NCT04487145	Dihydroartemisinin-Piperaquine in the Context of Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145</a>	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
263	NCT04493216	A Dose-Range Finding Clinical Trial Study in Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infected Treatment-Naive Adults	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493216">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493216</a>	A1
264	NCT04495348	Explorations Into the Mechanism for INSTI-associated Weight Gain: a Focus on Energy Balance	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495348">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495348</a>	A1
265	NCT04518228	Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs During Pregnancy and Postpartum	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04518228</a>	A1
266	NCT04538040	Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenide Plus Doravirine	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04538040</a>	A1
267	NCT04549467	Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine Compared to Dolutegravir Plus Tenofovir/Emtricitabine in HIV-1-infected Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549467">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549467</a>	A1
268	NCT04553081	2DR Versus 3DR in a Prospective Randomized Controlled Switch Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553081</a>	A1
269	NCT04636437	Doravirine for Persons With Excessive Weight Gain on Integrase Inhibitors and Tenofovir Alafenamide	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04636437</a>	A1
270	NCT04568239	Impact of M184V on the Virological Efficacy to 3TC/DTG (LAMRES)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04568239">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04568239</a>	A1
271	NCT04585737	Efficacy of Switching to DTG/3TC in Virologically-suppressed Adults Currently on B/F/TAF	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585737</a>	A1
272	NCT04600687	B/F/TAF Ease of Swallowability Trial	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04600687</a>	A1
273	NCT04638686	REal-Life Cohort With DOLutegravir + LAmivudina:	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04638686</a>	A1
274	NCT04612452	The DTG-SWITCH Study: Longitudinal Analysis of Virologic Failure and Drug Resistance at and After Switching to Dolutegravir-based First-line ART	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04612452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04612452</a>	A1
<b>EU-CTR</b>				
275	2012-005143-24	A Multipart, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24</a>	A1

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		With and Without Dasabuvir Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 1		
276	2016-000346-61	A Phase II, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Triple Therapy with Dolutegravir plus 2 NRTIs, in Treatment-Naïve HIV-2 Infected Subjects	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000346-61</a>	A1
277	2013-003197-27	Phase 2 multicentric open-label study of switch from abacavir/lamivudine fixed dose combination plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically suppressed HIV-1 infected adults	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003197-27</a>	A1
278	2010-020988-20	A 48 week PhI/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020988-20</a>	A2

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
279	2019-004109-28	HIV-1 RNA decay in semen and rectum and changes in HIV reservoir in rectal tissue in ART-naïve HIV+ men treated with dolutegravir plus lamivudine compared to Bictegravir/FTC/TAF (“DOLLARS study”)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004109-28</a>	A1
280	2019-004999-19	Changes in weight, body composition and metabolic parameters after switch to dolutegravir/lamivudine compared to continued treatment with dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppress	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004999-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004999-19</a>	A1
281	2020-000205-89	Changes in weight, body composition and metabolic parameters after switch to either dolutegravir/lamivudine or doravirine/tenofovir/lamivudine compared to continued treatment with dolutegravir/teno	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000205-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000205-89</a>	A1
282	2014-005454-19	The Dolutegravir Antiretroviral Mono-Therapy for HIV Trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005454-19</a>	A1
283	2017-003541-17	Neuropsychiatric Evolution After Introduction of Raltegravir QD in substitution of dolutegravir: NEAR QD Study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003541-17</a>	A1
284	2014-002632-14	A randomised trial of dolutegravir (DTG)-based antiretroviral therapy vs. standard of care (SOC) in children with HIV infection starting first-line or switching to second-line ART	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002632-14</a>	A7
285	2013-001476-37	SMILE: Strategy for Maintenance of HIV suppression with elvitegravir+darunavir/ritonavir in children (PENTA 17) - A two-arm, Phase 2/3 multicentre, open-label, randomised study evaluating safety	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001476-37</a>	A2
286	2016-001536-36	Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
287	2014-002281-70	Immune reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients (<100 CD4+ T cells/?L) taking antiretroviral regimens based on dolutegravir or ritonavir-boosted daru	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002281-70</a>	A1
288	2017-000469-62	Pilot single-arm clinical trial to evaluate the efficacy, PK interactions and safety of dolutegravir plus 2 NRTIs in HIV-1-infected solid organ transplant patients	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000469-62</a>	A1
289	2015-000274-35	An open-label, randomized, controlled clinical trial to assess the safety, tolerability and efficacy of two dolutegravir-based simplification strategies in HIV-infected patients with prolonged viro	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000274-35</a>	A1
290	2017-004750-42	Efficacy And Safety Of A Simplification Strategy Based On Dolutegravir And Darunavir / Cobicistat Vs Optimized Treatment In Suppressed Hiv-1-Infected Patients Carrying Archived Multidrug Resistance	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004750-42</a>	A1
291	2019-002733-10	Exploratory, open-label, randomized clinical trial to assess the efficacy of first-line dual vs. triple antiretroviral therapy (art) in hiv-1 reservoir and in peripheral compartments in hiv-infected	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002733-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002733-10</a>	A1
292	2013-000547-85	Multicentre Study To Assess Changes In Bone Mineral Density Of The Switch From Protease Inhibitors To Dolutegravir In Hiv-1-Infected Subjects With Low Bone Mineral Density	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000547-85</a>	A1
293	2015-000856-16	Removal of dolutegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000856-16</a>	A1
294	2019-004620-38	Study to assess the effect of a Darunavir/Cobicistat-based regimen on weight and body composition in HIV-infected subjects who present weight gain during a dolutegravir-based regimen	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004620-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004620-38</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
295	2015-000251-24	Impact of extremely early antiretroviral therapy to reduce Viral Reservoir and induce functional CURE of HIV-1 infection. A pilot comparative study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000251-24</a>	A1
296	2014-004331-39	HIV Reservoir Dynamics After Switching To Dolutegravir in Patients on a PI/r Based Regimen. A Phase IV Open Randomized Trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004331-39</a>	A1
297	2017-000151-10	Antiretroviral therapy proviral genotype-guided: pilot-proof of concept clinical trial	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000151-10</a>	A1
298	2019-000800-14	Effectiveness of a dual therapy based on dolutegravir plus lamivudine on reduction of the viral reservoir, immune recovery and immune activation compared with a triple antiretroviral therapy based	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000800-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000800-14</a>	A1
299	2016-005226-11	Phase 4 clinical trial, randomized to evaluate the effect on immune recovery of triple antiretroviral maintenance therapy (elvitegravir / cobicistat 150/150 mg + tenofovir + emtricitabine alapenami	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005226-11</a>	A1
300	2018-000497-30	Phase II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Vedolizumab combined with antiretroviral treatment to achieve functional healing in people infected with HIV-1 without previous antire	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000497-30</a>	A1
301	2017-000432-34	A Phase III, Open-Label, Multicentric Clinical Trial Of A Single Arm Of 16 Lengths Of Time To Evaluate Retention With Elbasvir / Grazoprevir Plus Sofosbuvir And Ribavirin In Patients With Hepatitis	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34</a>	A1
302	2016-004646-29	A phase IV open- label, randomized and pilot clinical trial, designed to evaluate the potential neurotoxicity of dolutegravir/lamivudine/abacavir in neurosymptomatic HIV patients and their reversi	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004646-29</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
303	2019-000199-41	A phase IV, multicenter, open and randomized study to evaluate the impact of the change of antiretroviral treatment from dual therapy to triple therapy on inflammation in patients with type 1 HIV i	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000199-41</a>	A1
304	2018-001158-82	Phase IV, Open Label, Randomized, Clinical Trial to Evaluate the Reversibility of abacavir/lamivudine/dolutegravir CNS-Related Neurotoxicity After Switching to tenofovir alafenamide/emtricitabine/d	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001158-82</a>	A1
305	2015-004025-14	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and ABC/3TC, or a Fixed Dose Combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of G	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14</a>	A1
306	2018-000926-79	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofo	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000926-79</a>	A1
307	2015-004024-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretrovira	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54</a>	A1
308	2015-003988-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9883/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Versus Dolutegravir + Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1 Infec	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
309	2017-000308-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Switching from a Regimen of Dolutegravir and Either Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide or Emtricitabine/Tenofovir D	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000308-17</a>	A1
310	2009-010270-37	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010270-37</a>	A1
311	2014-003710-84	The Central Nervous System Effects of Two Different HIV-Integrase Inhibitor Containing Antiretroviral Regimens	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003710-84</a>	A1
312	2019-001961-34	ANRS 173 ALTAR A randomized, open-label, phase III trial comparing a dual nucleoside analogues strategy preceded by an induction period with an integrase inhibitor based triple therapy to an immedi	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001961-34</a>	A1
313	2017-000040-17	Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral treatment taken 4 consecutive days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infec	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000040-17</a>	A1
314	2014-000343-32	A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32</a>	A1
315	2016-001159-37	A Multi-Site, Open-Label, Partially-Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Fixed Dose Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Based Regimens in French Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) G	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
316	2017-001463-21	A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21</a>	A1
317	2014-003304-73	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73</a>	A1
318	2014-003347-35	A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35</a>	A1
319	2019-000586-20	A Phase 3 Randomized, Active-Controlled, Open-Label Clinical Study to Evaluate a Switch to Doravirine/Islatravir (DOR/ISL) Once-Daily in Participants With HIV-1 Virologically Suppressed on Antiretr	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000586-20</a>	A1
320	2017-004040-38	An open-label, multi-centre, randomised, switch study to evaluate the virological efficacy over 96 weeks of 2-drug therapy with DTG+RPV FDC in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected su	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004040-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004040-38</a>	A1
321	2014-004488-19	Pharmacokinetics, safety and efficacy of atazanavir /dolutegravir/lamivudine regimen as maintenance regimen in pa-tients with intolerance and/or resistance to NRTIs, NNRTIs and RTV: a pilot study (	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004488-19</a>	A1
322	2008-006158-16	Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16</a>	A2
323	2008-006439-12	Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006439-12</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
324	2015-005238-23	A phase 2a, randomized study of the combination of romidepsin and 3BNC117 to evaluate the effects on the HIV-1 reservoir (ROADMAP)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005238-23</a>	A1
325	2018-001645-14	An open randomized multicenter study comparing TAF/FTC/DRV/cobi vs. ABC/3TC/DTG in HIV-infected antiretroviral naïve patients. (The Symtri study)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001645-14</a>	A1
326	2014-004578-40	A phase IV, open-label three-arm study investigating the impact of a combination of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine with raltegravir or dolutegravir or elvitegravir/cobicistat on renal	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004578-40</a>	A1
327	2013-003704-39	An open label study examining the efficacy and cardiovascular risk of immediate versus deferred switch from a boosted PI to dolutegravir (DTG) in HIV infected patients with stable virological suppr	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003704-39</a>	A1
328	2015-000360-34	DUALIS A prospective, multicenter, randomized, open-label trial to assess the safety, tolerability and efficacy of dual therapy with boosted Darunavir + Dolutegravir when switching from standard o	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000360-34</a>	A1
329	2013-003243-36	Dolutegravir HIV-1 viral decay and pharmacokinetics in semen in ARV-naïve patients initiating Abacavir/Lamivudine plus Dolutegravir	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003243-36</a>	A1
330	2016-000087-42	A multicentre, prospective, single arm, open-label 96 week observational trial of the tolerability, adherence and efficacy of a dolutegravir/abacavir/lamivudine single tablet regimen in HIV-1 antib	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000087-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000087-42</a>	A1
331	2012-000935-18	TAILoR – (TelmisArtan and InsuLin Resistance in HIV): A Dose-Ranging Phase II Randomised Open-Labelled Trial of Telmisartan as a strategy for the Reduction of Insulin Resistance in HIV-Positive Ind	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000935-18</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
332	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39</a>	A1
333	2019-004007-12	Brain connectivity and patient reported outcomes in people with HIV (PWH) with symptoms of insomnia switching integrase inhibitor-based ART; a randomised controlled study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004007-12</a>	A1
334	2009-017951-87	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017951-87</a>	A1
335	2011-003629-86	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of GSK1349572 (dolutegravir, DTG) 50 mg once daily compared to darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily each admini	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003629-86</a>	A1
336	2009-018001-51	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en com	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018001-51</a>	A1
337	2009-017950-11	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con u	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017950-11</a>	A1
338	2011-001646-16	A Dolutegravir Open Label Protocol for HIV infected, Adult and Adolescents Patients with Integrase Resistance	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001646-16</a>	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
339	2010-020983-39	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39</a>	A1
340	2016-000459-28	A Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir plus lamivudine compared to dolutegravir	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000459-28</a>	A1
341	2018-000177-72	A Phase III, randomized, multicenter, open-label, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety and tolerability of switching to dolutegravir/lamivudine fixed dose combination in HIV-1 infe	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000177-72</a>	A1
342	2015-004401-17	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults w	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004401-17</a>	A1
343	2012-005823-34	A Phase IIIb, randomized, open-label study of the safety and efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine once daily compared to atazanavir and ritonavir plus tenofovir/emtricitabine once daily in	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005823-34</a>	A1
344	2009-010269-21	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010269-21</a>	A1
345	2014-005148-16	A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus rilpivirine from current INI-, NNRTI-	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005148-16</a>	A1

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
346	2016-001646-25	A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25</a>	A1
347	2013-003527-11	ING200336: A Prospective, Interventional Pharmacokinetic and Safety Study of DTG/ABC/3TC in Pregnant Women	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003527-11</a>	A1
348	2019-004435-23	A Phase IIb, randomized, partially blind, active controlled, dose-range finding study of GSK3640254 compared to a reference arm of dolutegravir, each in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors, in HIV-1 infected antiretroviral treatment-naive adults	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004435-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004435-23</a>	A1

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-96 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMPAACT P1093

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
<b>Titel und Zusammenfassung</b>		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Multizentrische, offene, einarmige Phase I/II Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir (GSK1349572) zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 18</math> Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Hintergrundtherapie.</p> <p>P1093 ist eine multizentrische, offene, einarmige, Dosisfindungs-Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir (DTG) in Kombination mit einer Sockeltherapie bei therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern im Alter von <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 18</math> Jahren.</p> <p>Patienten werden entsprechend ihres Alters in Kohorten eingeteilt. Im Verlauf der Studie wurde diese Einteilung im Zuge einer Protokolländerung angepasst. Die Kohorten entsprechen ab diesem Zeitpunkt den von der WHO empfohlenen Gewichtsbändern.</p> <p>Die Studie ist in zwei Phasen unterteilt. In der ersten Phase werden intensive Untersuchungen zur Pharmakokinetik und eine vorläufige Evaluation der Sicherheit durchgeführt. Während der zweiten Phase werden zusätzliche Patienten eingeschlossen, die dann eine festgelegte Dosis DTG erhalten. Patienten aus beiden Phasen treten im Anschluss in eine Nachbeobachtung von <math>\geq 3</math> Jahren ein.</p>
<b>Einleitung</b>		
2	Hintergrund/ Rationale	Hintergrund der Studie ist die Einführung einer dispergierbaren Formulierung von DTG (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) für die untersuchte Altersklasse. Bei IMPAACT P1093 handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie. Hierzu wurden Daten zur Pharmakokinetik, für die in altersabhängige Kohorten eingeteilten Studienteilnehmer erhoben, um eine Dosis zu ermitteln, die der von Erwachsenen entspricht.
3	Zielsetzungen	Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von DTG zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 18$ Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Hintergrundtherapie.
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, offene, einarmige Phase I/II Studie. Patienten werden sequentiell in altersabhängigen Kohorten eingeschlossen. Dabei sind fünf Kohorten definiert, einige sind weiter unterteilt entsprechend der Darreichungsform von DTG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte I: <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre (Filmtablette, FCT)</li> <li>• Kohorte IIA: <math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahre (FCT)</li> <li>• Kohorte IIB: <math>\geq 6</math> bis <math>&lt; 12</math> Jahre (Granulat)</li> <li>• Kohorte III: <math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 6</math> Jahre (Granulat)</li> <li>• Kohorte III-DT: <math>\geq 2</math> bis <math>&lt; 6</math> Jahre (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; DT = dispergierbare Tablette)</li> <li>• Kohorte IV: <math>\geq 6</math> Monate bis <math>&lt; 2</math> Jahre (Granulat)</li> <li>• Kohorte IV-DT: <math>\geq 6</math> Monate bis <math>&lt; 2</math> Jahre (DT)</li> <li>• Kohorte V-DT: <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 6</math> Monate (DT)</li> </ul>

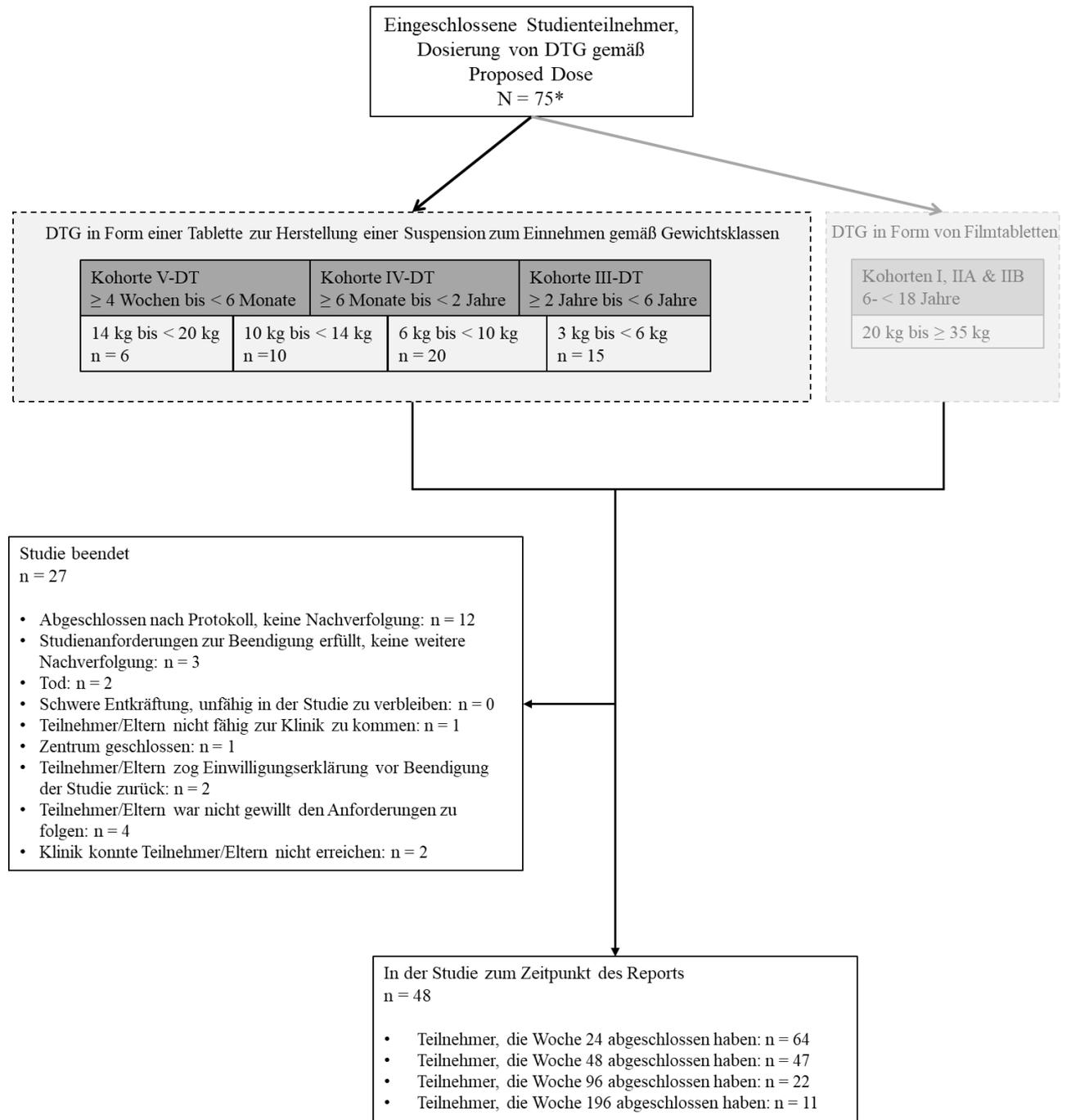
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
		<p>Entsprechend internationaler Empfehlungen, die Dosis bei pädiatrischen Patienten unabhängig vom Alter dem Gewicht entsprechend anzupassen, wurden die folgenden Gewichtsklassen mit der Protokollversion 5.0 implementiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 bis &lt; 6 kg</li> <li>• bis &lt; 10 kg</li> <li>• 10 bis &lt; 14 kg</li> <li>• 14 bis &lt; 20 kg</li> </ul> <p>Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Patienten im Alter von <math>\geq 4</math> Wochen bis &lt; 6 Jahren, die DTG in Form einer 5mg dispergierbaren Tablette (DT) erhalten. Daher sind die Kohorten III-DT, IV-DT und V-DT für dieses Dossier relevant.</p> <p>Jede Kohorte wird in zwei aufeinanderfolgenden Phasen eingeschlossen. Phase I dient der Durchführung der ersten pharmakokinetischen (PK) Analysen, in der vier Teilnehmer in einer Alterskohorte zur Dosisfindung in die Studie eingeschlossen werden (Mini-Kohorte).</p> <p>Sobald die PK-Parameter als akzeptabel eingestuft werden, wird die Rekrutierung von Studienteilnehmern fortgeführt bis 10 geeignete Teilnehmer pro Alterskohorte und 8 geeignete Teilnehmer pro Gewichtskategorie gefunden wurden (Beginn Phase I). Nach 5-10-tägiger Einnahme von DTG DT, erfolgt für die Studienteilnehmer eine intensive PK-Profil-Erstellung. Bis zum Abschluss von Woche 4 werden weitere Analysen zur Exposition und Sicherheit von DTG DT durchgeführt.</p> <p>Die Dosisfindung gilt als akzeptabel und abgeschlossen, wenn die PK-Parameter der Studienteilnehmer mit denen eines erwachsenen Patienten, der 1 x täglich eine Filmtablette mit 50mg DTG erhält, vergleichbar sind. Hierfür werden die Zielbereiche aus Studien mit erwachsenen HIV-1 infizierten Patienten abgeleitet, wobei der Zielwert für den primären Endpunkt <math>C_{24h}</math> stärker gewichtet wird (Studie ING111521 - NCT00708110 und Studie ING112276 - NCT00951015).</p> <p>Sollten die PK-Parameter zu einem Zeitpunkt während der Phase I nicht akzeptabel sein, wird diese gestoppt und eine neue Mini-Kohorte mit einer angepassten Dosis von DTG aufgesetzt. Werden die PK-Parameter, und somit die Dosierung von DTG, hingegen nach 4 Wochen durch das Protokollteam als akzeptabel eingestuft, beginnt die Rekrutierung von Studienteilnehmern für Phase II.</p> <p>Mit Beginn der Phase II werden mindestens 12 weitere Studienteilnehmer pro Kohorte rekrutiert, so dass eine Kohorte mindestens 22 Studienteilnehmer umfasst. Es finden weitere Analysen zu Woche 24 und 48 statt.</p> <p>Die Gesamtdauer der Studie umfasst 192 Wochen.</p> <p>Die Behandlungsdauer während der Studie beträgt 48 Wochen. Anschließend erfolgt eine 3-jährige Nachbeobachtungszeit (144 Wochen).</p>
5	Rahmen	<p>Die Studie wird in 34 klinischen Studienzentren in 9 Ländern (Botswana, Brasilien, Kenia, Südafrika Tansania, Thailand, USA, Uganda und Zimbabwe) durchgeführt. Der erste Studienteilnehmer wurde am 20. April 2011 eingeschlossen. Derzeit läuft die Studie noch, rekrutiert jedoch nicht mehr. Die Zahl der Studienteilnehmer beträgt 159.</p> <p><u>Zeitlicher Ablauf:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Studie (Gesamtkohorte): 20. April 2011</li> <li>• Beginn der Kohorten III-DT, IV-DT und V-DT: 13. April 2016</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ende der Studie: voraussichtlich April 2021</li> </ul> <p>Es liegen Ergebnisse zu Woche 24 und 48 vor. Der Auswertungszeitpunkt nach 48 Wochen für die Kohorten III-DT, IV-DT und V-DT ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effektivität: 14. Februar 2019</li> <li>• Sicherheit: 30. April 2019</li> <li>• Pharmakokinetik: 30. April 2019</li> </ul> <p>Die Patienten werden für mindestens 3 Jahre nachbeobachtet.</p>
<b>6a</b>	Ein- und Ausschlusskriterien	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte HIV-Infektion</li> <li>• ART-erfahrene oder ART-naive Säuglinge, Kinder oder Jugendliche im Alter von <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 18</math> Jahren mit einem Gewicht von <math>\geq 3</math> kg bei Studieneintritt <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für ART-erfahrene Teilnehmer: Vorherige Behandlung mit einem ART-Regime, das <math>\geq 1</math> vollaktives Medikament enthält</li> </ul> </li> <li>• Wenn ein Säugling NVP als Prophylaxe für die perinatale Übertragung benötigte, muss er vor der Registrierung <math>\geq 14</math> Tage lang keine NVP erhalten haben</li> <li>• Viruslast: HIV-1-RNA <math>&gt; 1.000</math> Kopien/ml beim Screening</li> <li>• Nachgewiesene Fähigkeit und Bereitschaft, zugewiesene Studienmedikamente gemäß Anleitung zu schlucken</li> <li>• Eltern oder Erziehungsberechtigte müssen bereit sein, eine unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren</li> <li>• Vorhandensein aktiver AIDS-definierender opportunistischer Infektionen</li> <li>• Anzeichen einer Pankreatitis</li> <li>• Lebertoxizität</li> <li>• Bekannte Exposition gegenüber einem Integrase-Inhibitor</li> <li>• Verwendung von chronischen systemischen Immunsuppressiva oder systemischem Inferno</li> <li>• Alle bekannten Labortoxizitäten vom Grad 4 oder spezifizierten Labortoxizitäten vom Grad 3 30 Tage vor Studienbeginn (<math>\geq</math> Bilirubin der Klasse 3 wurde für mit ATV behandelte Teilnehmer zugelassen)</li> <li>• Malignität in der Anamnese (ausgenommen lokalisierte Malignome wie Plattenepithelkarzinome oder Basalzellkarzinome)</li> <li>• Gleichzeitige Anwendung nicht zugelassener Medikamente zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Geringe Wahrscheinlichkeit der Befolgung der Medikamenteneinnahme gemäß Prüfplan und Einhaltung von Studienterminen</li> </ul>
<b>7</b>	Variablen (Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxizität zu Woche 24</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE) oder veränderte Laborparameter Grad 3 oder schwerwiegender</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
	Störfaktoren und Effektmodifikatoren, ggfs. Diagnosekriterien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen in den Laborparametern oder UE Grad 3 oder schwerwiegender, die sehr wahrscheinlich auf die Studienmedikation zurückzuführen sind</li> <li>• Abbruch der Behandlung aufgrund eines Studienmedikation-assoziierten UE</li> <li>• Tod</li> </ul> <p>Primäre Response Variable:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik C<sub>24h</sub></li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxizität bis Woche 48 und darüber hinaus</li> <li>• HIV-1-RNA &lt; 400 Kopien/mL und &lt;50 Kopien/mL im Plasma</li> <li>• Pharmakokinetik (AUC<sub>0-24h</sub>, C<sub>0</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, VdF, CL/F, Vz/F)</li> </ul> <p>Sekundäre Response Variablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und prozentuale Änderung der CD4/8 Zellzahlen</li> <li>• Genotypische und phänotypische Analysen bzgl. Resistenzen zu Baseline und nach virologischem Versagen</li> <li>• Fortschreiten des Krankheitsverlaufs anhand der Veränderung der CDC Kategorie</li> </ul> <p>Weitere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Patienten mit <math>\geq 1 \log_{10}</math> Abfall der Viruslast im Vergleich zu Baseline oder HIV-1-RNA &lt; 400 Kopien /mL</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse (UESI)</li> </ul>
8	Datenquellen/ Messmethoden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantifizierung der HIV-1-RNA: Plasma wurde zu im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten entnommen und der Gehalt an HIV-1-RNA mittels des Abbott RealTime HIV-1 Assay (untere Nachweisgrenze: 40 Kopien/mL) bestimmt.</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit: Alle UE, Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie, Lipidprofil) wurden aufgenommen und überwacht. Die Toxizität bis zur Woche 24 war ein primärer Endpunkt, die Toxizität bis zur Woche 48 ein sekundärer Endpunkt. Beide Endpunkte umfassten alle Nebenwirkungen und Abweichungen der Laborwerte ab dem Schweregrad 3. Laborproben wurden in zertifizierten lokalen Laboren untersucht.</li> </ul>
9	Bias	Die Studie wurde anhand eines zuvor festgelegten Studienprotokolls durchgeführt und ein Monitoring Plan entwickelt. Um dessen Einhaltung zu gewährleisten wurde zusätzlich ein QA/QC Monitoring Plan implementiert. Die Studie wurde nach GCP durchgeführt.
10	Studiengröße	Die Studiengröße ist abhängig von der Anzahl der Studienteilnehmer, die benötigt werden, um mindestens 120 Patienten mit auswertbaren Datensätzen für die Bewertung der primären Sicherheitsanalyse zu erhalten. Unsicherheiten bestanden bezüglich der Patientenzahl, die für die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
		<p>Dosisfindung in Phase I benötigt würde. Dabei wurde berücksichtigt, dass einige der untersuchten Dosen entweder nicht den Sicherheitskriterien oder nicht den PK-Kriterien entsprechen könnten. Somit wurde von einer möglichen Gesamtzahl von 300 Studienteilnehmern ausgegangen, um sicherzustellen, dass a) mindestens 120 auswertbare Datensätze von Patienten vorlagen, die ausschließlich mit der optimalen Dosis behandelt worden waren und b) die Quote pro Alterskohorte und Gewichtsklasse erfüllt wurde.</p> <p>Für die Kohorten III – V-DT wurden in Phase I die gesamte Alterskohorte (N = 10 pro Kohorte) eingeschlossen. Zusätzlich wurde durch den Einschluss weiterer Patienten sichergestellt, dass mindestens 8 Studienteilnehmer pro Gewichtsklasse teilnahmen.</p>
11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum.	<p>Pharmakokinetische Ergebnisse wurden in zwei Phasen erhoben. In Phase I wurde eine intensive PK-Probennahme 5 – 10 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis durchgeführt. In den Phasen I und II wurden in den Studienwochen 4, 12 und 24 weitere PK-Proben genommen.</p> <p>Die Wirksamkeit wurde anhand der HIV-1-RNA-Suppression (&lt; 400 Kopien/mL) und einer immunologischen Antwort durch Verbesserung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl seit Baseline bestimmt. Hierzu wurden Daten der Patienten herangezogen, die mindestens den Studienbesuch der Woche 24 absolviert hatten.</p>
12	Statistische Methoden	<p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse wurden mit deskriptiver Statistik ausgewertet. Dies beinhaltet (sofern nicht anders angegeben) die jeweilige Anzahl der Patienten, Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, sowie Minimal- und Maximalwerte.</p> <p>Alle Analysen wurden dem Report und Analysis Plan der Studie entsprechend durchgeführt (RAP).</p> <p>Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
<b>Ergebnisse</b>		
13	Studienteilnehmer	Siehe Flow-Chart
a: nach STROBE 2008 (3)		
b: Quelle: (4)		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.*



\*insgesamt eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 159

DTG = Dolutegravir

Abbildung 9: Flow Chart zur Studie IMPAACT P1093

Tabelle 4-97: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ODYSSEY WB-PK1/2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
<b>Titel und Zusammenfassung</b>		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>ODYSSEY (PENTA 20): A Randomized Trial of Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy vs. Standard of Care in Children with HIV Infection Starting First-line or Switching to Second-line ART: 2 Pharmacokinetic Substudies</p> <p>ODYSSEY (PENTA 20) ist eine multizentrische, offene, randomisierte (1:1), kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase II/III zur Untersuchung der Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit einer Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie (ART) im Vergleich zum Therapiestandard bei Kindern und Jugendlichen &lt; 18 Jahre zur Behandlung der HIV-1-Infektion, die mit einer Erstlinien-ART beginnen oder auf eine Zweitlinien-ART wechseln.</p> <p>ViiV Healthcare stehen keine Daten aus der RCT ODYSSEY zur Verfügung. Für die Nutzenbewertung wird die in ODYSSEY eingebettete Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 herangezogen, in welcher die Dosierung bei pädiatrischen Patienten nach Gewichtsbändern der WHO untersucht wurde. In der Substudie wurden die Pharmakokinetik und Sicherheit untersucht.</p> <p>Teilnehmer der Substudien erhielten Dolutegravir (DTG) entweder in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder als Filmtablette und wurden entsprechend der von der WHO empfohlenen Gewichtsbänder einer Substudie zugeordnet. Untersucht wurden die Gewichtsbänder</p> <p>Lower WB-PK 1: ≥ 3 kg bis &lt; 14 kg  WB-PK 1: ≥ 14 kg bis &lt; 25 kg  WB-PK 2: ≥ 25 kg bis &lt; 40 kg</p>
<b>Einleitung</b>		
2	Hintergrund/Rationale	<p>DTG ist ein Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) mit bekannter Wirksamkeit und Sicherheit als Komponente einer ART für die Erst- und Zweitlinientherapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen. In ODYSSEY sollen Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Sicherheit von Dolutegravir in der pädiatrischen Population untersucht werden. Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 wurde durchgeführt, um in Ergänzung zu IMPAACT P1093 pharmakokinetische Daten zu DTG bei pädiatrischen Patienten nach WHO-Gewichtsbändern zu liefern.</p>
3	Zielsetzungen	<p>Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit einer DTG-basierten ART zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis &lt; 18 Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Hintergrundtherapie.</p>
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	<p>ODYSSEY ist eine multizentrische, offene, randomisierte (1:1), kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase II/III.</p> <p>Unterscheidung der Studienpopulation nach Patienten, die mit einer Erstlinien-ART beginnen (ODYSSEY A) oder auf eine Zweitlinien-ART umgestellt werden (ODYSSEY B).</p> <p>Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 ist in die RCT ODYSSEY eingebettet. Die Substudie untersucht die Pharmakokinetik und Sicherheit im DTG-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
5	Rahmen	<p>Interventionsarm in Anlehnung an WHO- Gewichtsbänder (Lower WB1: <math>\geq 3</math> kg bis <math>&lt; 14</math> kg, WB1: <math>\geq 14</math> kg bis <math>&lt; 25</math> kg, WB2: <math>\geq 25</math> kg bis <math>&lt; 40</math> kg).</p> <p>ODYSSEY WB-PK1/2 wird in Studienzentren Südafrika, Uganda und Zimbabwe durchgeführt. Der erste Studienteilnehmer wurde am 17. Juli 2017 eingeschlossen.</p> <p>Der Datenschnitt zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bis Woche 48 erfolgte am 28. Februar 2019.</p> <p>Die letzte Substudie wurde am 14. Oktober 2019 beendet.</p> <p>Patienten aus dem DTG-Arm der übergeordneten RCT ODYSSEY, die für die Substudie WB-PK1/2 geeignet waren (siehe Item 6a) wurden nach mind. 7 Tagen DTG-Behandlung in die Substudie aufgenommen. Die Behandlung war für mindestens 96 Wochen vorgesehen, gefolgt von mindestens weiteren 96 Wochen Nachbeobachtung (Lower WB-PK1: pro Studienteilnehmer, WB-PK1 und WB-PK2: so lange nachbeobachtet, bis der zuletzt eingeschlossene Studienteilnehmer über 96 Wochen nachverfolgt wurde). Folglich beträgt die Gesamtstudiendauer mindestens 192 Wochen, kann jedoch in Abhängigkeit der Kohorte patientenindividuell variieren. In die Substudie wurden 99 Patienten eingeschlossen, wovon 94 zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch an der Studie teilnahmen und unter Beobachtung standen. 5 Patienten brachen die Studie aufgrund von Schwangerschaft, akuter Hepatitis, erhöhten Leberenzymwerten bzw. Nichtwahrnehmung der Untersuchungen, ab.</p> <p>Die Studie kann bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse vorzeitig abgebrochen werden: inakzeptable Toxizität, Krankheitsprogression mit der Notwendigkeit eines Behandlungswechsels, virologisches Versagen oder Entzug der Einwilligungserklärung.</p> <p><u>Protokolländerungen:</u> Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 wurde in Protokollversion 3.0 der RCT ODYSSEY (17.01.2017) implementiert. In Protokollversion 4.0 (22.12.2017) wurden bis zu 60 zusätzliche Studienteilnehmer zwischen 3 kg und <math>&lt; 14</math> kg vorgesehen sowie Angaben zur Darreichungsform, Dosierung und Nachverfolgungszeit (mindestens 96 Wochen) präzisiert. Weitere Protokolländerungen der RCT ODYSSEY hatten keinen Einfluss auf die Durchführung der Substudie WB-PK1/2.</p>
6	Ein- und Ausschlusskriterien	<p><u>Hauptsächliche Einschlusskriterien in die übergeordnete Studie ODYSSEY:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• therapienaive oder vorbehandelte Patienten im Alter von <math>\geq 28</math> Tagen bis <math>&lt; 18</math> Jahre mit einem Gewicht von mindestens 3 kg und einer bestätigten HIV-1-Infektion (Kinder mit einem Gewicht von <math>\geq 3</math> bis <math>&lt; 14</math> kg müssen für die Teilnahme an der WB-PK1/2-Substudie berechtigt und bereit sein).</li> <li>• Unterschriebene Einverständniserklärung der Eltern bzw. Betreuer</li> <li>• Mädchen, die die Menstruation erreicht haben, müssen beim Screening und der Randomisierung einen negativen Schwangerschaftstest haben und</li> <li>• Bereitschaft, sich gegebenenfalls an wirksame Verhütungsmethoden zu halten</li> <li>• Kinder mit Koinfektionen, die nach nationalen Richtlinien eine ART beginnen müssen</li> <li>• Eltern/Betreuer und Kinder, die einer minimalen Nachverfolgungsdauer von 96 Wochen zustimmen</li> <li>• Viruslast von <math>\geq 500</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL bis zu 4 Wochen vor oder zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
		<p><u>Zusätzliche Kriterien für ODYSSEY A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Erstlinien-ART ist geplant</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Kriterien für ODYSSEY B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der Zweitlinien-ART ist geplant, definiert als entweder: (i) Wechsel von mindestens 2 ART-Medikamenten aufgrund von Behandlungsversagen; oder (ii) Wechsel nur des dritten Wirkstoffs aufgrund von Behandlungsversagen, wenn Sensitivitätstests keine Mutationen aufweisen, die mit einer NRTI-Resistenz einhergehen</li> <li>• Behandlung mit nur einem früheren ART-Regimen</li> <li>• Mindestens ein aussichtsreicher NRTI für eine Hintergrundtherapie verfügbar</li> <li>• Kinder, die nach nationalen Leitlinien die Behandlung ändern sollen, sollten Zugang zu mindestens einem neuen NRTI haben, wenn Resistenztests nicht routinemäßig verfügbar sind</li> </ul> <p><u>Hauptsächliche Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen oder Vergangenheit einer bekannten Allergie oder Kontraindikationen für DTG</li> <li>• Vorliegen oder Vergangenheit einer bekannten Allergie oder Kontraindikationen für vorgeschlagene verfügbare NRTI-Backbones oder vorgeschlagene verfügbare dritte SOC-Medikamente</li> <li>• Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\geq 5 \times</math> Obergrenze des Normalwertes (ULN), oder ALT <math>\geq 3</math> ULN bei einem Bilirubinwert <math>\geq 2</math> ULN</li> <li>• Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung oder instabiler Lebererkrankung (definiert als Vorliegen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder persistierende Gelbsucht), bekannte Anomalien der Gallenwege (mit Ausnahme von Gilbert-Syndrom oder asymptomatischen Gallensteinen)</li> <li>• Voraussichtlicher Bedarf einer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Therapie während der Studie</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillen</li> <li>• Nachweis einer mangelnden Anfälligkeit für Integraseinhibitoren oder einer mehr als 2-wöchigen Exposition gegenüber antiretroviralen Medikamenten dieser Klasse</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Einschlusskriterien für die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Lower) WB-PK1: Gewicht zwischen <math>\geq 3</math> kg und <math>&lt; 25</math> kg zu Studienbeginn</li> <li>• WB-PK2: Gewicht zwischen <math>\geq 25</math> und <math>&lt; 40</math> kg zu Studienbeginn</li> <li>• Schriftliches Einverständnis der Erziehungsberechtigten und/oder Studienteilnehmer</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien für die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen von Erkrankungen, die pharmakokinetische Messungen beeinflussen können: schwere Diarrhö, Erbrechen, Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitige Medikation, die bekanntermaßen Interaktionen mit DTG aufweist</li> <li>• Aktuelle schwere akute Unterernährung</li> </ul>
7	Variablen (Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Störfaktoren und Effektmodifikatoren, ggfs. Diagnosekriterien)	<p>Pharmakokinetik: AUC<sub>0-24h</sub>, C<sub>0</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub>, C<sub>24h</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, Vd/F, CL/F</p> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE) von DAIDS-Grad 1/2, die zur Dosismodifikation oder zum Behandlungsabbruch führen</li> <li>• Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• UE, die auf die Studienmedikation zurückzuführen sind</li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> <li>• UE mit Todesfolge</li> </ul>
8	Datenquellen/ Messmethoden	Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit: Alle unerwünschten Ereignisse, hämatologische und biochemische Laborparameter wurden entsprechend des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans aufgenommen und ausgewertet.
9	Bias	Die Studie wurde anhand eines zuvor festgelegten Studienprotokolls durchgeführt. Es wurde ein Monitoring Plan entwickelt. Um dessen Einhaltung zu gewährleisten, wurde zusätzlich ein QA/QC-Monitoring Plan implementiert. Die Studie wurde nach GCP durchgeführt.
10	Studiengröße	<p>Insgesamt wurden in der Studie 99 Patienten behandelt (Safety-Population), die sich wie folgt auf die Substudien aufteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower WB-PK 1: 19 Patienten</li> <li>• WB-PK 1: 78 Patienten</li> <li>• WB-PK 2: 67 Patienten</li> </ul> <p>(Anmerkung: Im Studienverlauf ergab sich ggf. bei einer Gewichtszunahme ein Wechsel der Gewichtskategorie mit entsprechend angepasster Dosierung.)</p>
11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum.	<p>Pharmakokinetische Ergebnisse umfassten die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über einen Zeitraum von 0 (Prädosierung) bis 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis (AUC<sub>0,24</sub>), sowie weitere PK-Parameter (C<sub>0</sub>, C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub>, C<sub>24h</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, Vd/F, CL/F) je nach Gewichtsband.</p> <p>Alle Analysen wurden dem Report und Analysis Plan (RAP) entsprechend durchgeführt.</p>
12	Statistische Methoden	<p>Die Daten der Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 wurden mit deskriptiver Statistik ausgewertet. Dies beinhaltete die jeweilige Anzahl der Patienten, Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, sowie Minimal- und Maximalwerte.</p> <p>Alle Analysen wurden dem Report und Analysis Plan (RAP) entsprechend durchgeführt.</p> <p>Es wurden keine Subgruppenanalysen und keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation <sup>b</sup>
<b>Ergebnisse</b>		
13	Studienteilnehmer	Siehe Flow-Chart
a: nach STROBE 2008.		
b: Quelle: (5)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.

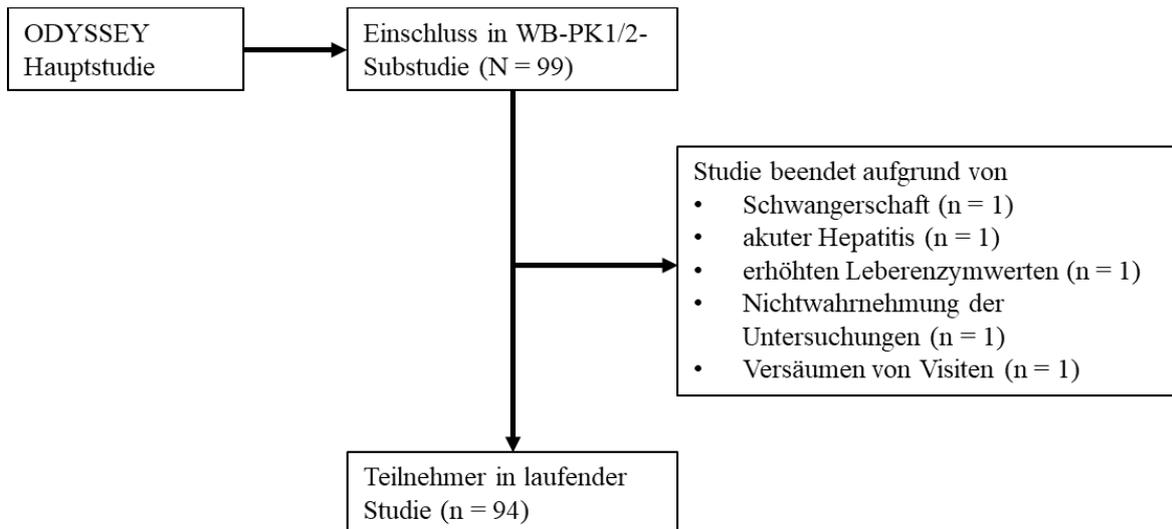


Abbildung 10: Flow Chart zur Studie ODYSSEY WB-PK1/2

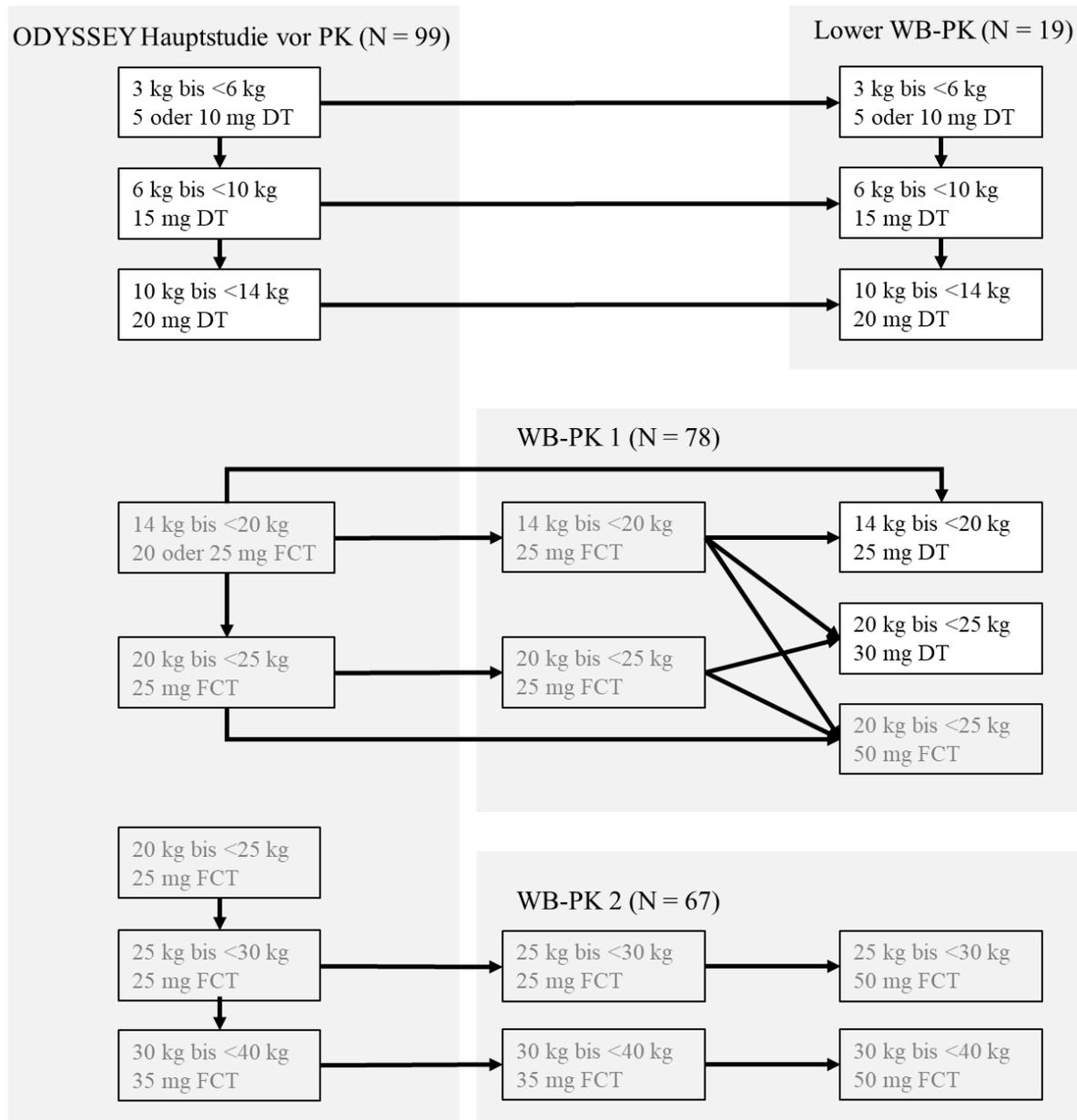


Abbildung 11: Patientengruppierungen in der Studie ODYSSEY WB-PK1/2

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPAACT P1093

**Studie: IMPAACT P1093**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu IMPAACT (P1093) (4)	A
Studienregistereinträge: (6)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie IMPAACT (P1093) ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Dolutegravir (GSK1349572) zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahre in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln als optimierte Basistherapie.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei IMPAACT P1093 um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei IMPAACT P1093 um eine einarmige Studie handelt, gibt es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevante Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMPAACT P1093 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMPAACT P1093 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (Report and Analysis Plan, RAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei IMPAACT P1093 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMPAACT P1093 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei IMPAACT P1093 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMPAACT P1093 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse wurden nach dem ITT-Prinzip alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei IMPAACT P1093 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

**Endpunkt: CD4<sup>+</sup>-Zellzahl****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMPAACT P1093 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse wurden nach dem ITT-Prinzip alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei IMPAACT P1093 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie IMPAACT P1093 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei IMPAACT P1093 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ODYSSEY WB-PK 1/2

**Studie: ODYSSEY WB-PK 1/2**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht zu ODYSSEY WB-PK1/2: (5)	A
Studienregistereinträge: (7)	B

### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

#### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die hier vorgelegte Substudie ODYSSEY WB-PK 1/2 ist eine multizentrische, offene, einarmige Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit von Dolutegravir zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Patienten im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahre.

---

1.

#### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei ODYSSEY WB-PK1/2 um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

---

2.

#### für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei ODYSSEY WB-PK1/2 um eine einarmige Studie handelt, gibt es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

Patienten der RCT ODYSSEY wurden in die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 aufgenommen, wenn das Einverständnis zur Teilnahme an der Substudie vorlag; die Patienten wurden nach Körpergewicht in ein Gewichtsband eingruppiert.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan (Report and Analysis Plan, RAP) vor. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung ist damit gewährleistet.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei ODYSSEY WB-PK1/2 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine einarmige, multizentrische, offene, Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir. Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt in den Prüfbogen aufgenommen und von einem Endpunkt-Begutachtungskomitee (ERC) bewertet, das bezüglich der Behandlungsgruppe verblindet war.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei ODYSSEY WB-PK1/2 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Substudie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine einarmige, multizentrische, offene Studie zur Pharmakokinetik und Sicherheit von Dolutegravir. Während der Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Dolutegravir. Die unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt in den Prüfbogen aufgenommen und von einem Endpunkt-Begutachtungskomitee (ERC) bewertet, das bezüglich der Behandlungsgruppe verblindet war.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß Fachinformation behandelt wurden, das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es lag ein a priori definierter statistischer Analyseplan vor, die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu einer Verzerrung führen könnten.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential kann nicht abschließend bewertet werden, da es sich bei ODYSSEY WB-PK1/2 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Zusätzliche Daten****Studie IMPAACT P1093, Ergebnisse zum primären Datenschnitt****Endpunkt Morbidität: Virologisches Ansprechen**

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n/N	% [95%-KI]
Woche 2	3/34	8,8 [1,9; 23,7]
Woche 4	13/34	38,2 [22,2; 56,4]
Woche 8	12/34	35,3 [19,7; 53,5]
Woche 12	13/34	38,2 [22,2; 56,4]
Woche 16	18/34	52,9 [35,1; 70,2]
Woche 24	18/34	52,9 [35,1; 70,2]
Woche 48	13/18 <sup>a</sup>	72,2 [46,5; 90,3] <sup>a</sup>
Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (Responderrate) wurden nach dem MSDF-Algorithmus bestimmt. Dabei werden fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch der Behandlung als virologisches Versagen bewertet. Virologisches Versagen beinhaltet Patienten mit fehlenden Daten aus folgenden Gründen: Abbruch der Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit, Optimierung der Hintergrundtherapie, Wechsel der ART ohne Zustimmung, Abbruch der Behandlung aus nicht-behandlungsbedingten Gründen mit einer letzten dokumentierten Viruslast von $\geq 50$ HIV-1-RNA-Kopien/mL.		
Datenschnitt: 14.02.2019		
a: Patienten mit Wert zu Woche 48 oder Behandlungsabbruch vor Woche 48		
ART = antiretrovirale Therapie; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KI = Konfidenzintervall; MSDF = Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); n = Anzahl Responder; N = Gesamtzahl Patienten		
Quelle: (8)		

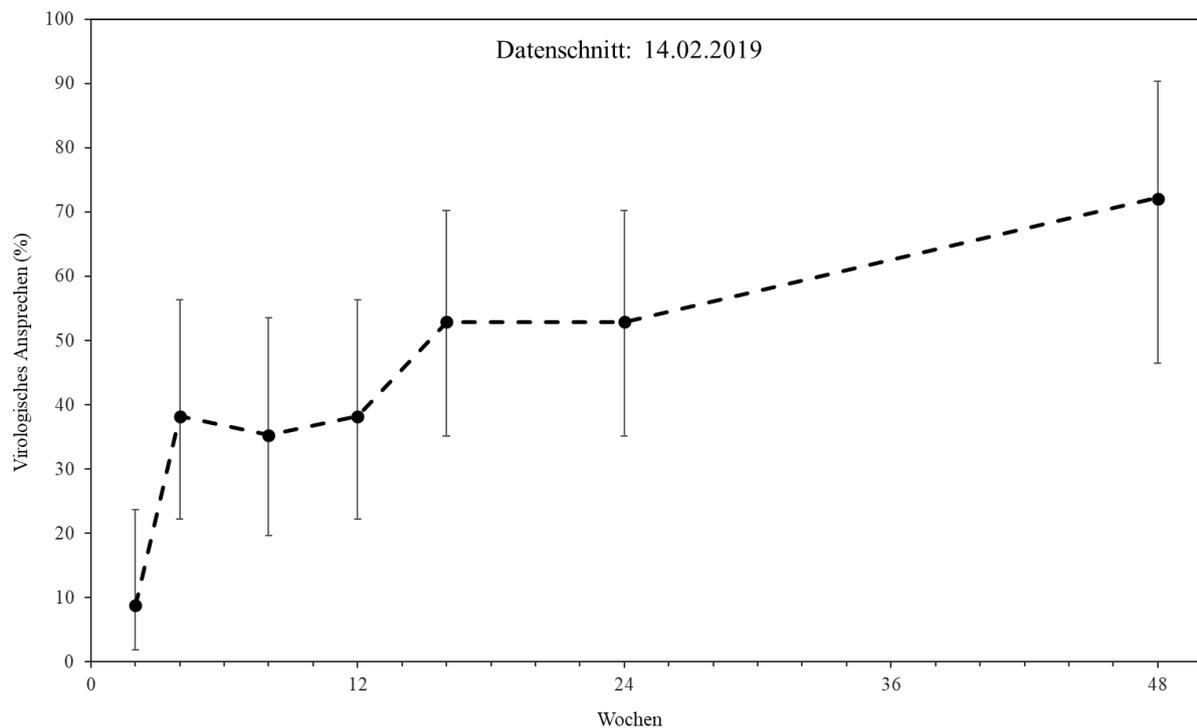


Abbildung 12: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)“, primärer Datenschnitt, aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergebnis	Woche 2 n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)	Woche 48 n (%)
N	34	34	34	34	34	34	34
Virologisches Ansprechen <sup>a</sup>	3 (8,8)	13 (38,2)	12 (35,3)	13 (38,2)	18 (52,9)	18 (52,9)	13 (38,2)
Virologisches Versagen	31 (91,2)	21 (61,8)	21 (61,8)	21 (61,8)	16 (47,1)	16 (37,1)	4 (11,8)
Viruslast im relevanten Zeitfenster über dem Schwellenwert <sup>a</sup>	31 (91,2)	21 (61,8)	21 (61,8)	21 (61,8)	16 (47,1)	16 (47,1)	4 (11,8)
Abbruch der Behandlung, Viruslast nicht unter dem Schwellenwert <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	0

Ergebnis	Woche 2 n (%)	Woche 4 n (%)	Woche 8 n (%)	Woche 12 n (%)	Woche 16 n (%)	Woche 24 n (%)	Woche 48 n (%)
<i>Vorangegangener Wechsel der ART</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Wechsel der ART im relevanten Zeitfenster und keine vorangegangenen Daten</i>	0	0	0	0	0	0	0
Keine virologischen Daten	0	0	1 (2,9)	0	0	0	17 (50,0)
<i>Abbruch wegen UE oder Tod</i>	0	0	0	0	0	0	1 (2,9)
<i>Abbruch aus anderen Gründen, Viruslast unter dem Schwellenwert<sup>a</sup></i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Fehlende Daten im relevanten Zeitfenster, aber weiterhin in der Studie</i>	0	0	1 (2,9)	0	0	0	16 (47,1)
Anzahl und Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen (Responderrate) wurden nach dem MSDF-Algorithmus bestimmt.							
Datenschnitt: 14.02.2019							
a: Schwellenwert für virologisches Ansprechen: < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml.							
ART = antiretrovirale Therapie; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; KI = Konfidenzintervall; MSDF = Missing, Switch or Discontinuation = Failure (fehlende Werte, Wechsel oder Abbruch entspricht Versagen); n = Anzahl Responder; N = Gesamtzahl Patienten; RNA = Ribonukleinsäure; UE = unerwünschte Ereignisse							
Quelle: (8)							

### ***Resistenzmutationen in der Integrase, die während der Behandlung mit Dolutegravir auftraten (ergänzend dargestellt):***

Bei einem Patienten trat während der Behandlung mit Dolutegravir in der Integrase zusätzlich die Resistenzmutation G118R auf; die Resistenzmutation L74I hatte bereits zu Baseline bestanden. Bei einem anderen Patienten wurde nach dem virologischen Versagen die Resistenzmutation L74I in der Integrase gefunden. Es liegen jedoch keine Daten zum Integrase-Genotyp zu Baseline vor, sodass weder bestätigt noch widerlegt werden kann, dass die Resistenzmutation während der Behandlung mit Dolutegravir auftrat. Bis zum Datenschnitt am 12.12.2019 wurden bei keinem weiteren Patienten Resistenzmutationen in der Integrase detektiert, die während der Behandlung mit Dolutegravir auftraten (8).

**Endpunkt Morbidität: CD4+-Zellzahl*****Absolute Veränderung der CD4+-Zellzahl***

Tabelle 4-102: Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	LS-MW (SE)	95%-KI
Woche 12	-105,21 (136,76)	[-383,77; 173,36]
Woche 24	-23,58 (150,88)	[-331,30; 284,15]
Woche 32	30,49 (117,45)	[-209,06; 270,03]
Woche 40	-32,96 (150,13)	[-344,31; 278,40]
Woche 48	73,94 (224,14)	[-403,80; 551,68]
Einheit: Zellen/mm <sup>3</sup>		
Datenschnitt: 14.02.2019		
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SE = Standardfehler		
Quelle: (8)		

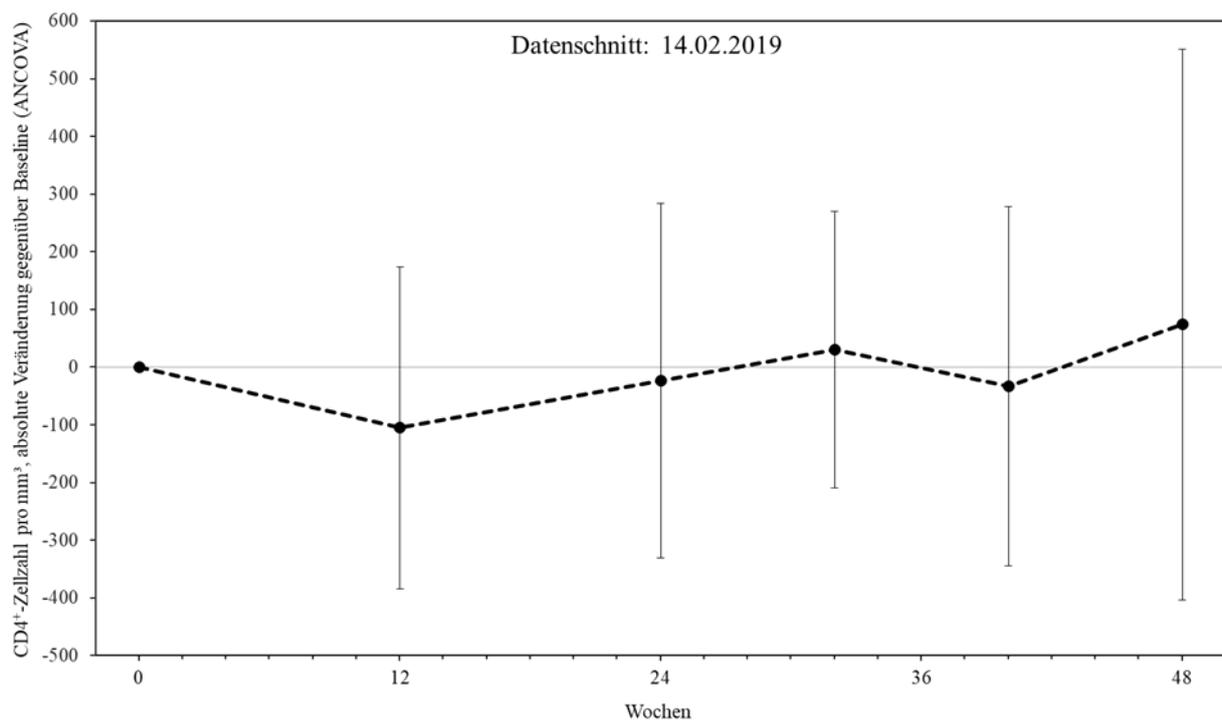


Abbildung 13: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (ANCOVA)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>LS-MW (SE)</b>	<b>95%-KI</b>
6,69 (111,17)	[-219,89; 233,27]
Einheit: Zellen/mm <sup>3</sup>	
Datenschnitt: 14.02.2019	
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SE = Standardfehler	
Quelle: (8)	

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Absolute Veränderung gegenüber Baseline, deskriptive Analyse“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n/N (%)	Median zu Baseline	Absolute Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Median (Min.; Max.)
Baseline	34/34 (100)	1.975	–	–
Woche 12	34/34 (100)	1.975	-105,21 (1.013,37)	-42 (-2.979; 1.950)
Woche 24	33/34 (97)	1.974	-23,58 (912,3)	150 (-2.272; 1.196)
Woche 32	33/34 (97)	1.976	30,48 (1.028,93)	144 (-3.023; 2.047)
Woche 40	24/34 (71)	2.113	-32,96 (939,87)	152,5 (-2.520; 1.929)
Woche 48	17/34 (50)	2.121	73,94 (1.261,27)	-114 (-2.163; 2.615)
In die Berechnungen wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorlag.				
Datenschnitt: 14.02.2019				
Max. = Maximum; Min. = Minimum; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patienten mit einem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; N = Gesamtzahl Patienten; SD = Standardabweichung				
Quelle: (8)				

### **Prozentuale Veränderung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl**

Tabelle 4-105: Ergebnisse der ANCOVA-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	LS-MW (SE)	95%-KI
Woche 12	2 (0,150)	[-24,78; 38,34]
Woche 24	17,5 (0,080)	[-0,12; 38,25]
Woche 32	29,8 (0,053)	[16,49; 44,60]
Woche 40	27,2 (0,076)	[8,72; 48,78]
Woche 48	43,0 (0,095)	[16,76; 75,26]
Datenschnitt: 14.02.2019		
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert; SE = Standardfehler		
Quelle: (8)		

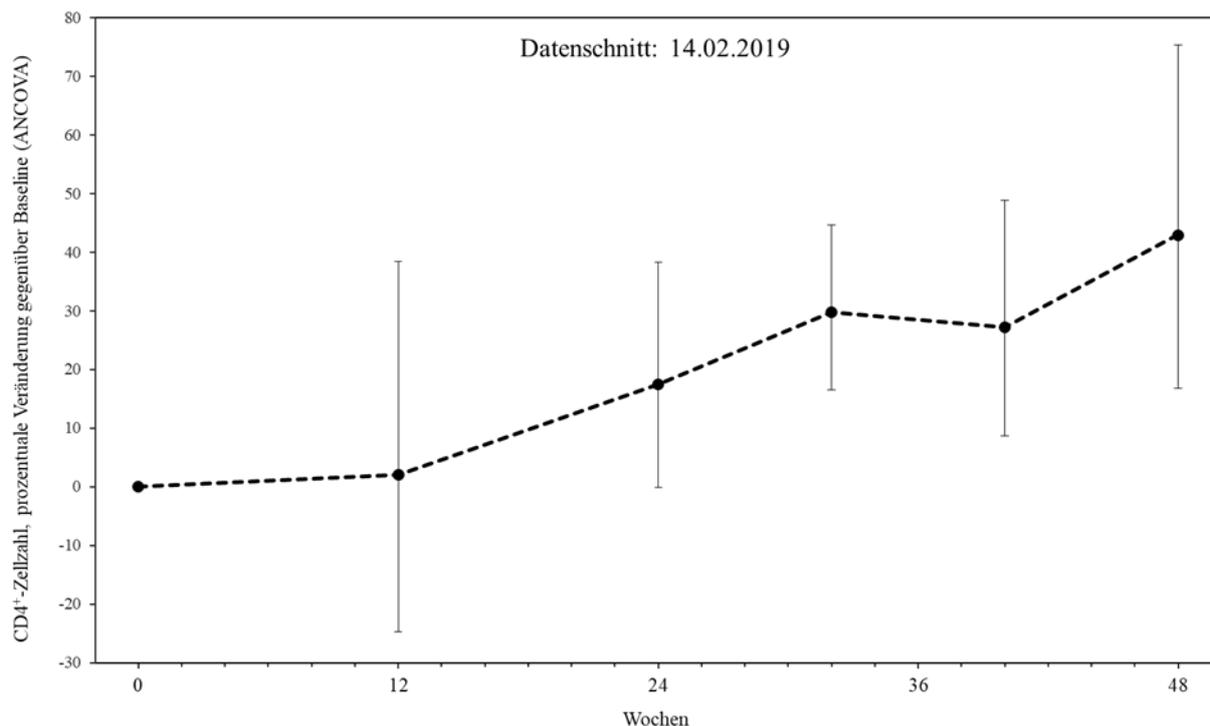


Abbildung 14: Grafische Darstellung des Zeitverlaufs für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf (ANCOVA)“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der MMRM-Analyse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline im Zeitverlauf“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>LS-MW (SE)</b>	<b>95%-KI</b>
23,7 (0,058)	[9,78; 39,37]
Datenschnitt: 14.02.2019	
KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; SE = Standardfehler	
Quelle: (8)	

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „CD4<sup>+</sup>-Zellzahl: Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, deskriptive Analyse“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	n/N (%)	Median zu Baseline	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Median (Min.; Max.)
Baseline	34/34 (100)	1.975	–	–

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	n/N (%)	Median zu Baseline	Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline	
			MW (SD)	Median (Min.; Max.)
Woche 12	34/34 (100)	1.975	167,47 (909,19)	-1,38 (-98,81; 5.300)
Woche 24	33/34 (97)	1.974	595,76 (3.358,1)	1,82 (-72,78; 19.300)
Woche 32	33/34 (97)	1.976	567,97 (3.129,94)	4,04 (-49,38; 18.000)
Woche 40	24/34 (71)	2.113	1.526,93 (7.428,12)	9,59 (-76,76; 36.400)
Woche 48	17/34 (50)	2.121	1.146,26 (4.627,23)	-3,20 (-66,23; 19.100)
In die Berechnungen wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorlag.				
Datenschnitt: 14.02.2019				
Max. = Maximum; Min. = Minimum; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patienten mit einem Wert zum jeweiligen Zeitpunkt; N = Gesamtzahl Patienten; SD = Standardabweichung				
Quelle: (8)				

## Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

### *Unerwünschte Ereignisse, Überblick*

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Überblick“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]
Jegliche UE	49 (96,1) [86,5; 99,5]
Schwerwiegende UE	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Schwere UE (DAIDS-Grad ≥ 3)	25 (49) [34,8; 63,4]
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	Es traten keine Ereignisse auf.
UE, das zum Tode führte	1 (2) [0,1; 10,5]
Datenschnitt: 30.04.2019	
ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (8)	

### *Jegliche UE nach MedDRA-SOC und -PT*

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MedDRA-SOC	Patienten mit Ereignis N = 51 n (%) [95%-KI]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (25,5) [14,3; 39,6]
Augenerkrankungen	6 (11,8) [4,4; 23,9]

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis N = 51 n (%) [95-%-KI]</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (52,9) [38,5; 67,1]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (29,4) [17,5; 43,8]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (35,3) [22,4; 49,9]
Erkrankungen des Immunsystems	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (49,0) [34,8; 63,4]
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Psychiatrische Erkrankungen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (15,7) [7,0; 28,6]
Untersuchungen	49 (96,1) [86,5; 99,5]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 30.04.2019	
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (8)	

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95-%-KI]</b>
Abszess	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Akarodermatitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Akute Otitis media	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Alaninaminotransferase erhöht	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Albumin im Blut erniedrigt	17 (33,3) [20,8; 47,9]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (19,6) [9,8; 33,1]
Anaemie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Appetit vermindert	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Arthralgie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Aspartataminotransferase erhöht	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Asthenie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Atemgeräusch anomal	1 (2,0) [0,1; 10,5]

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Augenfluss	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Augenjucken	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Ausschlag	7 (13,7) [5,7; 26,3]
Ausschlag generalisiert	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Ausschlag makulo-papuloes	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Ausschlag papuloes	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Ausschlag pustuloes	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Belaege im Mund-Rachenraum	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Bikarbonat im Blut erniedrigt	44 (86,3) [73,7; 94,3]
Blaesse der Konjunktiven	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Blase	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Blasiger Hautausschlag	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Cholesterin im Blut erhoecht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Dehydratation	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Dermatitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Dermatitis allergisch	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Diarrhoe	10 (19,6) [9,8; 33,1]
Dyspnoe	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Eisenmangelanaemie	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Erbrechen	12 (23,5) [12,8; 37,5]
Erbrechen bei Kleinkindern	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Erworbene Phimose	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erythem	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erythem des Perineums	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Fieber	11 (21,6) [11,3; 35,3]
Gastroenteritis	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Giemen	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Glukose im Blut erhoecht	13 (25,5) [14,3; 39,6]
Glukose im Blut erniedrigt	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Haemoglobin erniedrigt	32 (62,7) [48,1; 75,9]
Harnwegsinfektion	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Hautabschuerfung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hautinduration	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hautplaque	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hautverfaerbung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hepatomegalie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Herpes simplex	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Herpes zoster	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Herzgeraesusch	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Husten	23 (45,1) [31,1; 59,7]

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Husten mit Auswurf	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hustensyndrom der oberen Atemwege	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hyperreagibilitaet des Bronchialsystems	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Hypertrophie der Tonsillen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Immunkonstitutions-Syndrom	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Impetigo	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Infektion an der Impfstelle	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Infektion der oberen Atemwege	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Infektion durch Plasmodium falciparum	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Infizierter Biss	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kalium im Blut erhoecht	17 (33,3) [20,8; 47,9]
Kalium im Blut erniedrigt	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Konjunktivitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kopfschmerzen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Krampfanfall	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kreatinin im Blut erhoecht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lethargie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lipase erhoecht	10 (19,6) [9,8; 33,1]
Low density Lipoprotein erhoecht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lungenrasseln	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lymphadenopathie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Mangelernaehrung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Miliaria	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Mycobacterium avium complex-Infektion	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Nasenverstopfung	8 (15,7) [7,0; 28,6]
Nasopharyngitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Natrium im Blut erhoecht	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Natrium im Blut erniedrigt	31 (60,8) [46,1; 74,2]
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (51,0) [36,6; 65,3]
Orale Candidose	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Otitis media	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Otorrhoe	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Papel	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Pharyngitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Phosphor im Blut erniedrigt	8 (15,7) [7,0; 28,6]
Pneumonie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Pneumonie adenoviral	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Bakterien	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95-%-KI]</b>
Proteinurie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pruritus	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Pruritus generalisiert	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Rachenentzündung	6 (11,8) [4,4; 23,9]
Rasselgeräusche Lunge	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Raumforderung der Haut	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Reizbarkeit	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Rhinitis	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Rhinorrhoe	12 (23,5) [12,8; 37,5]
Schlecht essender Säugling	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Septisches Exanthem	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Sinusitis bakteriell	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Splenomegalie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Stomatitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Tachypnoe	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Thrombozytenzahl vermindert	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Tinea capitis	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Tinea corporis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Tinea versicolor	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Trommelfellhyperämie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Unerwünschtes Ereignis nach Immunisierung	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Untergewicht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Viraler Hautausschlag	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Wärmegefühl	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Weichteilverletzung	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Windpocken	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 30.04.2019	
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term); UE = unerwünschtes Ereignis	
Quelle: (8)	

**Schwerwiegende UE nach MedDRA-SOC und -PT**

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Immunsystems	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 30.04.2019	
ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)	
Quelle: (8)	

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Patienten mit Ereignis (N = 51) n (%) [95%-KI]</b>
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Diarrhoe	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Gastroenteritis	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Herpes zoster	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Immunrekonstitutions-Syndrom	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Mycobacterium avium complex-Infektion	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Pneumonie adenoviral	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 30.04.2019	
ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term)	
Quelle: (8)	

**Schwere UE (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ) nach MedDRA-SOC und -PT**Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) nach MedDRA-SOC“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-SOC</b>	<b>Patienten mit Ereignis N = 51 n (%) [95%-KI]</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Erkrankungen des Nervensystems	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (9,8) [3,3; 21,4]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Untersuchungen	20 (39,2) [25,8; 53,9]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die SOC-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 30.04.2019	
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)	
Quelle: (8)	

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) nach MedDRA-PT“ aus Studie IMPAACT P1093 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>MedDRA-PT</b>	<b>Gesamt (N=51) n (%) [95%-KI]</b>
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Anaemie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Atypische mykobakterielle Lymphadenitis	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Bikarbonat im Blut erniedrigt	4 (7,8) [2,2; 18,9]
Dehydratation	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Diarrhoe	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Dyspnoe	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Fieber	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Gastroenteritis	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Glukose im Blut erniedrigt	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Haemoglobin erniedrigt	3 (5,9) [1,2; 16,2]
Herpes zoster	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kalium im Blut erhöht	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Krampfanfall	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Kreatinin im Blut erhöht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lethargie	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Lipase erhöht	2 (3,9) [0,5; 13,5]

MedDRA-PT	Gesamt (N=51) n (%) [95-%-KI]
Mycobacterium avium complex-Infektion	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Natrium im Blut erhöht	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (21,6) [11,3; 35,3]
Phosphor im Blut erniedrigt	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie	2 (3,9) [0,5; 13,5]
Pneumonie adenoviral	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Para-Influenza Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Thrombozytenzahl vermindert	1 (2,0) [0,1; 10,5]
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 22.1 genutzt. Die PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.	
Datenschnitt: 30.04.2019	
KI = exaktes Konfidenzintervall der Prozente; MedDRA = medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); n = Anzahl Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl Patienten; PT = bevorzugter Begriff (Preferred Term)	
Quelle: (8)	

### ***UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach MedDRA-SOC und -PT***

In IMPAACT P1093 trat mit Dolutegravir kein UE auf, das zum Behandlungsabbruch führte.

### ***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)***

Überempfindlichkeit und Hautausschlag: Dieses UESI trat mit Dolutegravir in IMPAACT P1093 nicht auf.

Immunrekonstitutions-Syndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS): In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei drei Patienten (5,9 %) auf (Tabelle 4-110). Das UESI war bei zwei Patienten (3,9 %) schwerwiegend (Tabelle 4-112), aber bei keinem Patienten schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-114).

Leber- und Gallenerkrankungen: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei zwei Patienten (3,9 %) auf (Tabelle 4-109). Das UESI war in keinem Fall schwerwiegend (Tabelle 4-111) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-113).

Psychiatrische Erkrankungen: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei einem Patienten (2,0 %) auf (Tabelle 4-109). Das UESI war in keinem Fall schwerwiegend (Tabelle 4-111) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-113).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei 18 Patienten (35,3 %) auf (Tabelle 4-109). Das UESI war bei einem Patienten

(2,0 %) schwerwiegend (Tabelle 4-111) und bei zwei Patienten (3,9 %) schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-113).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei einem Patienten (2,0 %) auf (Tabelle 4-109). Das UESI war in keinem Fall schwerwiegend (Tabelle 4-111) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-113).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: In der Studie IMPAACT P1093 trat dieses UESI mit Dolutegravir bei einem Patienten (2,0 %) auf (Tabelle 4-109). Das UESI war in keinem Fall schwerwiegend (Tabelle 4-111) oder schwer (DAIDS-Grad  $\geq 3$ ; Tabelle 4-113).