

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Dolutegravir (DTG). Eigene Darstellung.	7
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Dolutegravir. Quelle: (17).....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DTG	Dolutegravir
EACS	European AIDS Clinical Society
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-B*5701	Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RT	Reverse Transkriptase
STR	Eintabletten-Regime (single-tablet regimen)
TP	Triphosphat
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.4 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin
Handelsname:	Triumeq*
ATC-Code:	J05AR13
* Triumeq ist eine eingetragene Marke und Eigentum der ViiV Healthcare Unternehmensgruppe oder an diese lizenziert. Eingetragene Marken sind in diesem Dossier nicht mit einem Symbol wie ® gekennzeichnet.	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10391243	EU/1/14/940/001	50 mg/600 mg/300 mg	30 Filmtabletten
10391272	EU/1/14/940/002	50 mg/600 mg/300 mg	90 Filmtabletten
18245009	EU/1/14/940/003	5 mg/60 mg/30 mg	90 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Triumeq ist eine Fixkombination zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV), bestehend aus den Wirkstoffen Dolutegravir (DTG), Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC). Triumeq ermöglicht eine vollständige antiretrovirale Therapie (ART) mit einem Eintabletten-Regime (single-tablet regimen, STR) (1, 2). Triumeq ist seit 2014 zugelassen für Patient*innen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Aufgrund der Zulassungserweiterung vom 20.02.2023 ist Triumeq nun auch für HIV-infizierte Patient*innen ab 14 kg zugelassen. Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für eine ART mit Triumeq sind somit die von der Zulassungserweiterung neu umfassten Patient*innen: HIV-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. Für diese Zielpopulation steht Triumeq in Abhängigkeit vom Körpergewicht entweder als Filmtablette oder als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen („dispergierbare Tablette“) zur Verfügung. Triumeq als Filmtablette ist zugelassen ab einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (1), Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis < 25 kg (2).

Dolutegravir ist ein Wirkstoff aus der Klasse der Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI). Im Verlauf der HIV-Virusreplikation ist die virale Integrase dafür zuständig, das virale Erbgut in die chromosomale DNA (DNA = deoxyribonucleic acid / Desoxyribunukleinsäure) der Wirtszelle zu integrieren (1-3). Dazu katalysiert die Integrase zwei aufeinanderfolgende Reaktionen. Zuerst hydrolysiert das Enzym die beiden Nukleotide der 3'-Enden der im Zuge der reversen Transkription entstandenen viralen DNA, wodurch dort reaktive Hydroxylgruppen freigelegt werden. Nachdem die Integrase einen passenden Zielabschnitt auf dem Wirtsgenom identifiziert hat, wird der Strangtransfer durchgeführt. Hierbei werden über die freiliegenden Hydroxylgruppen die Phosphodiester-Verbindungen der Ziel-DNA gelöst. Gleichzeitig wird die virale DNA mit der chromosomalen DNA verbunden. Die noch freiliegenden 5'-Enden werden im Anschluss durch die Mechanismen der Wirtszelle zur Strangreparatur eingebunden (4, 5). INSTI wie Dolutegravir unterbinden selektiv den zweiten Schritt der Integration, den Strangtransfer (siehe Abbildung 2-1). Dazu binden INSTI an den Komplex aus Integrase und

viraler DNA und interagieren dabei mit zwei essentiellen Magnesium-Metallionen-Cofaktoren im aktiven Zentrum des Enzyms und der DNA (1, 2, 6, 7). Dies führt zur Inhibition der katalytischen Aktivität der Integrase.

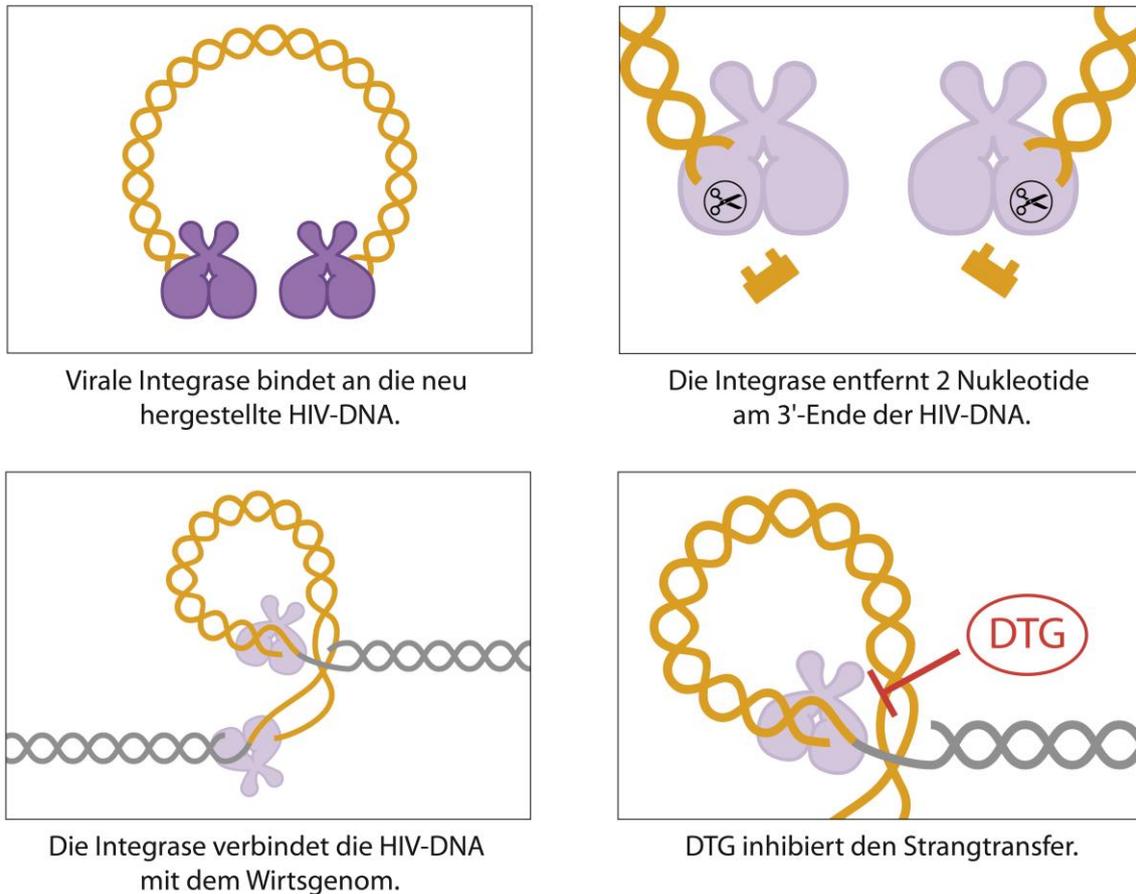


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Dolutegravir (DTG). Eigene Darstellung.

Im Vergleich zu Medikamenten anderer Wirkstoffklassen der ART sind INSTI besonders potente Wirkstoffe: Die virale Integrase bietet einen vorteilhaften pharmakologischen Angriffspunkt für die ART, da sie durch Integration viraler DNA in das Wirtsgenom einen besonders kritischen Schritt des Replikationszyklus katalysiert. Die Hemmung dieses Vorgangs hat zur Folge, dass keine reproduktive Infektion der Wirtszelle stattfindet. Dies kann innerhalb kurzer Zeit zu einem deutlichen Abfall der HIV-Viruslast im Blut führen. Darüber hinaus gelten INSTI als gut verträglich und wechselwirkungsarm (8-10).

In Deutschland sind aus der Klasse der INSTI mehrere Wirkstoffe zugelassen. Raltegravir und Elvitegravir sind Wirkstoffe der ersten Generation und strukturell ähnlich zueinander aufgebaut (11). Zu den Wirkstoffen der zweiten Generation zählen Bictegravir (nur in Fixkombination verfügbar) und Dolutegravir. Sie bieten durch eine verbesserte chemische Struktur, die u.a. die Bindungsdauer an das virale Enzym verlängert, den Vorteil einer höheren Resistenzbarriere im

Vergleich zu den Präparaten der ersten Generation (12-14). In einer 10-Tage-Monotherapie mit Dolutegravir konnte eine besonders hohe antivirale Wirksamkeit gezeigt werden, es kam zu einem Abfall der Viruslast um bis zu $2,46 \log_{10}$ HIV-1-RNA-Kopien/ml (RNA = ribonucleic acid / Ribonukleinsäure). Bei einer Monotherapie mit Raltegravir konnte ein Abfall von maximal $2,16 \log_{10}$ HIV-1-RNA-Kopien/ml erzielt werden (15, 16).

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

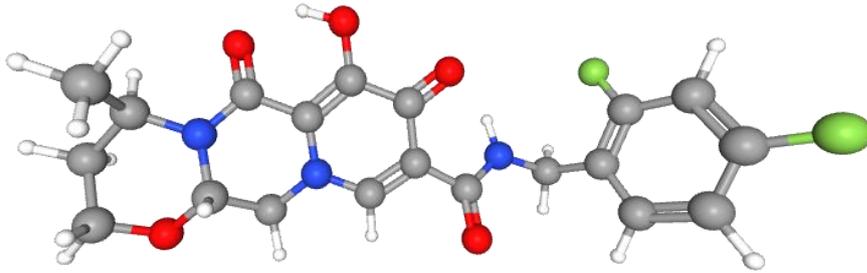


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Dolutegravir. Quelle: (17)

Abacavir und Lamivudin sind Nukleosidanaloga und gehören der Wirkstoffklasse der nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) an. Abacavir ist ein Derivat des Nukleosids Guanosin und Lamivudin ein Derivat des Nukleosids Cytidin (1, 2).

NRTI werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metabolite überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase (RT) kompetitiv hemmen. Die Verstoffwechslung von Abacavir und Lamivudin zu ihren jeweiligen aktiven Metaboliten, den 5'-Triphosphaten (TP) Carbovir-TP und Lamivudin-TP, erfolgt sequentiell durch intrazelluläre Kinasen. Die so entstandenen Nukleotidanaloga dienen als Substrate der HIV-RT und konkurrieren mit den zellulären Nukleotiden um den Einbau in die DNA, die auf Basis der viralen RNA während der reversen Transkription synthetisiert wird. Infolge ihres Einbaus kommt es jedoch zu einem Kettenabbruch, da die chemische Struktur dieser Nukleotidanaloga keine molekulare Verkettung mit weiteren Nukleotiden erlaubt. Durch den Abbruch der Transkription wird die vollständige virale DNA für die Integration in die Wirts-DNA nicht gebildet und die dauerhafte Infektion der Wirtszelle unterbunden (18). Gleichzeitig zeigen die aktiven Metabolite der NRTI eine signifikant geringere Affinität zur DNA-Polymerase der Wirtszelle (1, 2).

Die in der Fixkombination Triumeq enthaltenen Wirkstoffe sind auch einzeln verfügbar (Dolutegravir: Tivicay; Abacavir: Ziagen und Generika; Lamivudin: Epivir und Generika; Fixkombination Abacavir/Lamivudin: Kivexa und Generika) (19-26). Bei der Kombination der Einzelpräparate Dolutegravir und den beiden NRTI Abacavir und Lamivudin handelt es sich um die in den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) und der European AIDS Clinical Society (EACS) bevorzugt empfohlene Dreifachkombination zur Erstlinienbehandlung von HIV bei Kindern (27, 28).

Pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften

Der in Triumeq enthaltene Wirkstoff Dolutegravir zeichnet sich durch eine Reihe positiver Eigenschaften aus, insbesondere ein geringes Interaktionspotential und eine hohe Resistenzbarriere.

Geringes Interaktionspotential

Für die gute Verträglichkeit und damit den Erfolg einer ART spielt das pharmakologische Interaktionspotential der eingesetzten Wirkstoffe und somit die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten eine wichtige Rolle. Hierfür ist die Wirkung auf Metabolisierungs-Enzyme wie Cytochrom P450 (CYP) oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT) entscheidend. Dolutegravir wird in erster Linie über UGT1A1 metabolisiert und nur in geringem Maße über CYP3A4. *In vitro* zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung der Enzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A oder UGT1A1. Außerdem bewirkte Dolutegravir *in vitro* keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 (20). Viele ART-Substanzen sind relevante CYP-Inhibitoren bzw. -Induktoren, wie z. B. die nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) Efavirenz, Nevirapin und Etravirin sowie Proteaseinhibitoren (PI) (9, 29). Verglichen mit diesen Wirkstoffen hat Dolutegravir ein niedriges pharmakologisches Interaktionspotential (30). Auch mögliche Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen, die durch die Erniedrigung des Wirkstoffspiegels schlimmstenfalls zu Therapieversagen mit Resistenzentwicklung führen könnten, werden durch das geringe Interaktionspotential von Dolutegravir mit anderen Molekülen vermieden (20, 30).

Einige antiretrovirale Substanzen, wie alle relevanten PI und der INSTI Elvitegravir, sind nur zusammen mit potenten Inhibitoren („Booster“) von CYP als Wirkungsverstärker zugelassen, da sonst keine ausreichende Plasmahalbwertszeit erreicht werden kann. Allerdings können Booster als zusätzliche ART-Substanz das pharmakologische Interaktionspotential mit Begleitmedikationen erhöhen, wie es für Ritonavir-geboosterte PI-basierte ART bekannt ist (31). Die Gabe eines Boosters ist bei einer Dolutegravir-basierten ART nicht notwendig, da sich der Wirkstoff durch eine besonders lange Halbwertszeit auszeichnet und therapeutisch wirksame Konzentrationen damit länger aufrechterhalten werden können (16). Dies stellt einen weiteren bedeutsamen Patientenvorteil dar, da besonders Säuglinge und Kleinkinder von einer substanzsparenden ART profitieren.

Auch die beiden in Triumeq enthaltenen NRTI, Abacavir und Lamivudin, haben ein geringes Interaktionspotential (1, 2). Abacavir wird durch UGT2B7 und die Alkoholdehydrogenase, aber nicht wesentlich durch CYP-Enzyme metabolisiert und zeigte *in vitro* keine Inhibition oder Induktion von CYP-Enzymen, abgesehen von CYP1A1- und CYP3A4-Hemmung mit geringem Potential. Somit wird auch für Abacavir kein Einfluss auf die Plasmakonzentration von Arzneimitteln erwartet, die Substrate dieser Enzyme sind. Lamivudin wird nur wenig hepatisch und hauptsächlich über die Niere metabolisiert, weshalb die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen gering ist. So gilt dieser NRTI als interaktionsarm und klinisch relevante Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen sind kaum beschrieben (28). Zudem weist Lamivudin eine lange Halbwertszeit auf, ähnlich der von Dolutegravir, was sich in der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Kombinationstherapie als vorteilhaft erweist (1, 2). Sowohl Lamivudin als auch Abacavir zeigen auch eine hohe absolute Bioverfügbarkeit (1, 2).

Hohe Resistenzbarriere

Dolutegravir weist eine hohe Resistenzbarriere auf. In fünf durchgeführten Phase-II/III-Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patient*innen wurden unter Dolutegravir in Kombination mit 2 NRTI (u.a. in Kombination mit Abacavir und Lamivudin) über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine INSTI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen selektiert (32-36). Bei vorbehandelten erwachsenen Patient*innen, die zuvor noch nicht mit einem INSTI behandelt worden waren, sind im Zuge der randomisierten kontrollierten Studie (randomised controlled trial, RCT) SAILING signifikant weniger INSTI-assoziierte Resistenzmutationen aufgetreten als im Vergleichsarm mit Raltegravir (37). Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der RCT ODYSSEY konnten die hohe Resistenzbarriere von Dolutegravir auch in therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 14 kg bestätigen (38). Diese beobachtete hohe Resistenzbarriere ist multifaktoriell bedingt. Neben den pharmakologischen Eigenschaften von Dolutegravir wie der langen Serum-Halbwertszeit (16) und einer langen Bindungsdauer an den Integrase-DNA-Komplex (14) ist auch der schnelle Viruslastabfall durch die potente Inhibition der viralen Integrase dabei wesentlich (39). Insbesondere bei Kindern ist im Zuge der lebenslangen ART eine Entwicklung von Resistenzen unbedingt zu vermeiden, um eine dauerhaft erfolgreiche Therapie zu gewährleisten.

Vorliegende Evidenz

Die hohe antiretrovirale Wirksamkeit von Dolutegravir sowie die Vorteile des Wirkstoffs in Bezug auf Resistenzentwicklung und Arzneimittel-Interaktionen sind durch klinische Studien bei Erwachsenen belegt. In fünf Phase-III/IIIB-Studien konnte die überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie mit Abacavir und Lamivudin oder Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin gegenüber anderen ART-Substanzen verschiedener Klassen gezeigt werden: Neben drei Studien mit therapienaiven Patienten (32, 33, 36, 40, 41) wurde dies auch in zwei Studien mit vorbehandelten Patient*innen (37, 42) bestätigt. Darüber hinaus zeigten sich nur wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil (43). In einer 2-way-crossover-Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die 50 mg/600 mg/300 mg Triumeq-Filmtablette (im Nüchternzustand) bioäquivalent zur separaten Gabe eines 50 mg Dolutegravir-Einzelpräparats zusammen mit einer Fixkombination aus 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin ist (44). Für die Formulierung als dispergierbare Tablette wurde für Dolutegravir eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Filmtablette ermittelt (45-47). In der multizentrischen, unverblindeten, einarmigen Studie IMPAACT 2019 wurden darüber hinaus Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Effektivität von Dolutegravir für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen ab 14 kg bestätigt (48).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin für Erwachsene bereits ein Zusatznutzen zugesprochen (49).

Gemäß der *“Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection”* der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) (50) und der *„ICH E11 (R1) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population“* (51) sind Nachweise der antiretroviralen Wirksamkeit von HIV-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen in einer vergleichenden Studie für die Zulassung nicht gefordert, wenn eine ähnliche Medikamentenexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Ziel dieser Empfehlungen ist es, verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Forschungsarbeiten zu entwickeln, ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe dabei zusätzlichen klinischen Prüfungen zu unterziehen. Die EMA hat durch die hier relevante Zulassungserweiterung von Triumeq für Kinder ab 14 kg die Übertragbarkeit dieser vorliegenden Evidenz auf pädiatrische Populationen anerkannt, da pharmakokinetische Untersuchungen belegen, dass mit Triumeq sowohl als Filmtablette als auch als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern eine vergleichbare Wirkstoffexposition erreicht wird wie mit Triumeq als Filmtablette bei Erwachsenen, womit von einer vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen ist (1, 2, 48).

Deckung des medizinischen Bedarfs

Eine ART zur Behandlung HIV-infizierter Patient*innen umfasst eine Kombination mehrerer Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffklassen (siehe Modul 3). Gemäß internationaler Leitlinien (WHO, EACS) ist eine ART mit einmal täglicher Gabe möglichst als Fixkombinationen mehrerer Wirkstoffe, idealerweise als STR, zu bevorzugen (27, 28). Eine gut verträgliche ART in Form einer Fixkombination, bzw. STR, kann die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentliche Adhärenz erhöhen sowie Medikationsfehler vermeiden. Während für Erwachsene eine Vielzahl verschiedener STR vorhanden sind, steht erst seit 2017 mit Genvoya (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid) ein STR für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren zur Verfügung (52), das bis vor kurzem auch das einzige STR für Kinder unter 12 Jahren war; für Kinder unter 6 Jahren war lange Zeit gar keine derartige Fixkombination verfügbar. Kürzlich wurden Genvoya und Biktarvy (Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid) als Filmtabletten für Kinder ab 2 Jahren und 14 kg zugelassen (52, 53). Mit Triumeq ist nun ein weiteres ART-Regime für Kinder ab 14 kg verfügbar. Triumeq vereinigt die in den relevanten aktuellen Leitlinien vorrangig empfohlenen Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin, zu denen auch bei Kindern langjährige Erfahrungswerte vorliegen, in einer Tablette. Aufgrund der hohen Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit, einer hohen Resistenzbarriere und einem geringen Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern, erfüllt Triumeq die wesentlichen Anforderungen an eine ART und bietet als einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten einzunehmende, gut verträgliche Fixkombination beste Voraussetzungen für eine hohe Adhärenz (Therapietreue) – ein essentieller Faktor für den langfristigen Erfolg der HIV-Therapie (1, 2).

Insbesondere für kleinere Kinder, die noch keine Tabletten schlucken können oder wollen, besteht ein Bedarf nach alternativen Darreichungsformen. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hat ViiV Healthcare eine ART-Fixkombination entwickelt, die in Wasser zu einer Suspension aufgelöst wird und dadurch auch für Kleinkinder

besser einzunehmen ist und zudem auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann. Um einen hohen Grad an Therapietreue auch bei jüngeren Kindern zu fördern und die Einnahme auch für Kleinkinder erträglicher zu machen, haben die dispergierbaren Tabletten einen Erdbeer-Sahne-Geschmack. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht somit erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes für Kinder mit einem Körpergewicht < 25 kg in einer kindgerechten Darreichungsform zur Verfügung und wird so den besonderen Anforderungen an ein Kleinkinderarzneimittel gerecht (2).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier¹
<p><u>Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg</u> <u>Filmtabletten</u></p> <p>Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.*</p>	nein	01.09.2014 Erweiterung der Zulassung auf Kinder < 40 kg: 20.02.2023	A
<p><u>Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg</u> <u>Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen</u></p> <p>Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.**</p>	nein	20.02.2023	
<p>1: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>*Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation (1). Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) als Filmtablette in der Wirkstärke 50 mg/600 mg/300 mg.</p> <p>** Auszug aus der aktuell gültigen Fassung der Fachinformation (2). Dieses Anwendungsgebiet gilt für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Wirkstärke 5 mg/60 mg/30 mg.</p> <p>Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf HIV-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren.</p>			
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLA-B*5701: Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701			

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Angaben wurden der Fachinformation für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) entnommen (1, 2).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet*	
<p>* Bis zu der für dieses Dossier relevanten Zulassungserweiterung galt für das zu bewertende Arzneimittel in der Formulierung als Filmtablette eine Zulassung im folgenden Anwendungsgebiet: „Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen“ (54). Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist die Nutzenbewertung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) für die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf HIV-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. Das bisherige Anwendungsgebiet ist im Wortlaut des aktuellen Anwendungsgebiets für Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin (Triumeq, Filmtabletten) vollumfänglich enthalten (1).</p>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die grundlegenden Informationen zum Wirkmechanismus und dem ATC-Code von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) wurden der Fachinformation des Arzneimittels entnommen (1, 2). Weitere Informationen zum genaueren Wirkmechanismus der INSTI, zur ART und den gängigen Wirkstoffklassen wurden aus der in der Referenzliste angegebenen Primär- und Sekundärliteratur zusammengestellt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023.
3. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *The Journal of biological chemistry*. 2019;294(41):15137–57.
4. Hare S, Smith SJ, Métifiot M, Jaxa-Chamiec A, Pommier Y, Hughes SH, et al. Structural and functional analyses of the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (S/GSK1349572). *Molecular pharmacology*. 2011;80(4):565–72.
5. Li X, Krishnan L, Cherepanov P, Engelman A. Structural biology of retroviral DNA integration. *Virology*. 2011;411(2):194–205.
6. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(4):a007161.
7. Grobler JA, Stillmock K, Hu B, Witmer M, Felock P, Espeseth AS, et al. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(10):6661–6.
8. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(7):931–9.
9. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(3):371–402.
10. Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti JJ. Risk and Cost Associated With Drug-Drug Interactions Among Aging HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy in France. *Open forum infectious diseases*. 2019;6(3):ofz051.
11. De Anda F, Hightower KE, Nolte RT, Hattori K, Yoshinaga T, Kawasuji T, et al. Dolutegravir interactions with HIV-1 integrase-DNA: structural rationale for drug resistance and dissociation kinetics. *PloS one*. 2013;8(10):e77448.
12. Wainberg MA, Han Y-S, Mesplède T. Might dolutegravir be part of a functional cure for HIV? *Canadian Journal of Microbiology*. 2016;62(5):375–82.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Osman N, Mesplède T, Quashie PK, Oliveira M, Zanichelli V, Wainberg MA. Dolutegravir maintains a durable effect against HIV replication in tissue culture even after drug washout. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(10):2810-5.
14. Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(10):4552–9.
15. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen B-Y, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006;43(5):509–15.
16. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS (London, England)*. 2011;25(14):1737–45.
17. PubChem. Compound Summary Dolutegravir. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54726191>. Zugriffsdatum: 01.02.2022.
18. Holec AD, Mandal S, Prathipati PK, Destache CJ. Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics. *Current HIV research*. 2017;15(6):411-21.
19. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
20. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023278>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
21. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006283>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
22. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006290>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
23. Teva B.V. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg, 300 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020230>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
24. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007835>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
25. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Abacavir/Lamivudin ratiopharm 600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: März 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021053>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
26. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008738>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
27. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public

- health approach. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Zugriffsdatum: 04.07.2022.
28. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf. Zugriffsdatum: 29.06.2022.
29. Atta MG, Seigneux Sd, Lucas GM. Clinical Pharmacology in HIV Therapy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2019;14(3):435–44.
30. Reese MJ, Savina PM, Generaux GT, Tracey H, Humphreys JE, Kanaoka E, et al. In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2013;41(2):353–61.
31. Hull MW, Montaner JSG. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Annals of Medicine*. 2011;43(5):375–88.
32. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet*. 2014;383(9936):2222–31.
33. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *The Lancet HIV*. 2017;4(12):e536–e46.
34. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(11):927–35.
35. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS (London, England)*. 2013;27(11):1771–8.
36. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1807–18.
37. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*. 2013;382(9893):700–8.
38. Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A, et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(27):2531–43.
39. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(2):111–8.
40. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4 Suppl 3):19490.

41. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2015;70(5):515–9.
42. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(3):253–64.
43. Lopes S, O'Day K, Meyer K, van Stiphout J, Punekar Y, Radford M, et al. Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2020;29(3):270–8.
44. Weller S, Chen S, Borland J, Savina P, Wynne B, Piscitelli SC. Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine Fixed-Dose Combination Tablet and the Effect of Food. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;66(4):393–8.
45. Chaudhary S, Nair AB, Shah J, Gorain B, Jacob S, Shah H, et al. Enhanced Solubility and Bioavailability of Dolutegravir by Solid Dispersion Method: In Vitro and In Vivo Evaluation-a Potential Approach for HIV Therapy. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(3):127.
46. Ruel TD, Acosta EP, Liu JP, Gray KP, George K, Montañez N, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1-2 trial. *The lancet HIV*. 2022;9(5):e332-e40.
47. Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, et al. Dolutegravir dosing for children with HIV weighing less than 20 kg: pharmacokinetic and safety substudies nested in the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. *The lancet HIV*. 2022;9(5):e341-e52.
48. ViiV Healthcare. Clinical Study Report IMPAACT 2019: Phase I/II Study of 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. 2022.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 19.03.2015. 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. Zugriffsdatum: 23.06.2021.
50. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf. Zugriffsdatum: 25.06.2022.
51. European Medicines Agency (EMA). ICH E11(R1) guideline on clinical trial investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5 Verfügbar unter: <https://www.ceic.pt/documents/20727/20839/ICH+E11%28R1%29+guideline+on+cli>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- nical+investigation+of+medicinal+products+in+the+pediatric+population/539989ee-3782-4093-a90e-fd3241c59e6a. Zugriffsdatum: 25.06.2022.
52. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten; 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020875>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
53. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten; 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022067>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
54. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten: Stand: September 2022/1. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020307>. Zugriffsdatum: 28.11.2022.