

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

*Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)*

ViiV Healthcare GmbH

**Modul 4 A**

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung  
von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-  
Virus (HIV) bei Kindern ab 14 kg im Alter von  
< 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.02.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.4 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.4.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.4.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.4.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.4.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.4.5 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	30
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	32
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	38
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	43
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	44
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	49
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	54
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	57

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	57
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	57
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	57
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	58
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	58
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	58
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	61
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	61
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	61
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	63
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	65
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	65
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	66
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	66
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	66
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	67
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	67
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	67
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	67
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	68
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	76
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	77
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	77
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	77
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	77
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	77
4.6	Referenzliste.....	79
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>82</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>86</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>88</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>97</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>111</b>

**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 114**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) und deren zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) .....	12
Tabelle 4-3: Dosierung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) für Kinder ab 14 kg gemäß aktueller Fachinformation (2, 3).....	17
Tabelle 4-4: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie.....	18
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) .....	19
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4 -19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	56

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	56
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	58
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	59
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	60
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	60
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	62
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	63
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	66
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	66
Tabelle 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	76
Tabelle 4-34: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT .....	83
Tabelle 4-35: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT .....	84
Tabelle 4-36: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT .....	85
Tabelle 4-37: Suche in clinicaltrials.gov - RCT.....	86
Tabelle 4-38: Suche in EU-CTR - RCT .....	86
Tabelle 4-39: Suche in WHO ICTRP - RCT.....	87
Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	112
Tabelle 4-41 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	115

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren .....	40
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren ..	41
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren .....	42

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special importance)
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
ALT	Alanin-Transaminase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC <sub>0-24h</sub>	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve) innerhalb von 24 h
C <sub>24h</sub>	Plasmakonzentration nach 24 h
CD4	Cluster of Differentiation 4
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAIDS	Division of AIDS
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DT	Dispergierbare Tablette
DTG	Dolutegravir
EACS	European AIDS Clinical Society
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	United States Food and Drug Administration
FT	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
ISS	Investigator Sponsored Study
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PubMed	Public Medicine Datenbank
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
SE	Standardfehler (standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Standardbehandlung (standard of care)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STR	Eintabletten-Regime (single-tablet regimen)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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 (HIV) führt unbehandelt zum erworbenen Immunschwächesyndrom (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) (1). Die Fixkombination Triumeq, bestehend aus den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin, wird als antiretrovirale Therapie (ART) zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt (2, 3). 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. Dabei kann Triumeq als Initialtherapie für therapie-naive Kinder ebenso eingesetzt werden wie für therapieerfahrene Patient\*innen.

Für die Zielpopulation der HIV-infizierten Kinder ab 14 kg steht Triumeq in Abhängigkeit vom Körpergewicht entweder als Filmtablette oder als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen („dispergierbare Tablette“) zur Verfügung (2, 3). Triumeq als Filmtablette ist zugelassen ab einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (2), Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis < 25 kg (3).

Das vorliegende Dossier wird zur Nutzenbewertung der durch die Zulassungserweiterung neu erfassten Population von Kindern mit HIV-Infektion ab 14 kg vorgelegt, mit dem Ziel, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Triumeq in dieser Population bezüglich patientenrelevanter Effekte darzustellen und zu bewerten.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden drei Teilpopulationen unterschieden, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 29. April 2022 festgesetzt wurden (Vorgangsnummer: 2022-B-016) (4). Die Teilpopulationen mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

Tabelle 4-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

<b>Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</b>
Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 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.
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus	

### Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Darüber hinaus wurden Recherchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization; WHO) über die jeweilige Web-Oberfläche vorgenommen und gemäß Anforderungen der Dossievorlage um eine Suche nach geeigneten Daten zu identifizierten Studien in der Datenbank „Clinical Trials“ der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie auf der Website des G-BA ergänzt. Es wurde nach direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trial, RCT) innerhalb der Zielpopulation von Kindern mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren mit dem zu bewertenden Arzneimittel Triumeq und der zVT gesucht, da dieser

Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Relevante Studien wurden anhand der in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin)

<b>Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>		
<b>Teilpopulation a:</b> Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	<b>Teilpopulation b:</b> Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	<b>Teilpopulation c:</b> Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 1 (A1): Patientenpopulation</b>		
Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 2 (A2): Intervention</b>		
Fixkombination aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 3 (A3): Vergleichstherapie</b>		
Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir	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.
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 4 (A4): 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 (A5): Studientyp</b>		
RCT		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 6 (A6): Studiendauer</b>		
mindestens 48 Wochen		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 7 (A7): Publikationstyp</b>		
Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister		

<b>Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>		
<b>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV- Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 6 Jahren</b>	<b>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV- Infektion im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren</b>	<b>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 8 (A8): Sprache</b>		
Deutsch oder Englisch		
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden; vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Triumeq bei Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegt nicht vor.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Siehe Tabelle 4-2.

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

Da keine Studie identifiziert wurde, die die Kriterien einer Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt, kann keine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene vorgenommen werden.

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

Da keine Studie identifiziert wurde, die die Kriterien einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt, können keine Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellt werden.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Aufgrund der rasanten Weiterentwicklung und steigenden Verfügbarkeit hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten ist die HIV-Infektion inzwischen bei fachinformationskonformer, dauerhafter Anwendung sehr gut behandelbar und hat sich von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt (5). Mittlerweile stehen bei Erwachsenen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlbefinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die

Einführung von Kombinationstherapien als Eintabletten-Regime (single-tablet regimen, STR) im Vordergrund. Diese Fixkombinationen können die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentliche Adhärenz erhöhen sowie Medikationsfehler vermeiden. Für Kinder hingegen ist die Auswahl an modernen antiretroviralen Wirkstoffen eingeschränkt, und es waren bis vor kurzem keine Fixkombinationen aus einem vollständigen ART-Regime für die hier relevante Patientenpopulation verfügbar. Ein komplettes Therapieregime in Form einer besonders kindgerechten Formulierung (dispergierbare Tablette) gab es bislang auch nicht. Hier besteht somit weiterhin ein dringender therapeutischer Bedarf, den Triumeq adressiert.

Für HIV-Arzneimittel bei Kindern bestehen besondere Anforderungen. WHO/Unitaid und die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) weisen explizit darauf hin, dass neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Formulierung essentiell für eine optimale Therapietreue und somit den langfristigen Erfolg einer ART sind (6, 7). Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich), Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen ART bei (6-8). Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird den oben genannten Anforderungen der WHO/Unitaid und DNDi an eine Therapie speziell für kleinere Kinder gerecht, die keine Tabletten schlucken können oder wollen. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes für Kinder mit einem Körpergewicht von < 25 kg in einer kindgerechten Formulierung zur Verfügung, die auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert und verabreicht werden kann.

Triumeq vereinigt die in gängigen aktuellen Leitlinien für die Behandlung HIV-infizierter Kinder vorrangig empfohlenen Wirkstoffe in einer Fixkombination: die nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Abacavir und Lamivudin als Backbone in Kombination mit Dolutegravir, einem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) der zweiten Generation, als dritte Substanz. Damit deckt Triumeq den bestehenden therapeutischen Bedarf für Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren ab. Diese Fixkombination bietet den Vorteil einer von den gängigen Leitlinien bevorzugt empfohlenen ART mit reduzierter Tablettenlast sowie der Verfügbarkeit als dispergierbare Tablette und somit einer vereinfachten Einnahme (20-22).

Wie bei der Zielpopulation der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet üblich, wird die Zulassungserweiterung von Triumeq auf Kinder ab 14 kg bis < 40 kg durch eine einarmige Studie unterstützt, der Studie IMPAACT 2019. Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 bestätigen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des von aktuellen Leitlinien vorrangig empfohlenen ART-Regimes mit den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auch in der Fixkombination Triumeq für Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren (9). Da es sich bei der Studie jedoch nicht um eine vergleichende Studie handelt, sind die Kriterien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt und die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 können daher nicht zur Darstellung und Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Andere

vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Triumeq bei der Population der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegt ebenfalls nicht vor.

Triumeq bietet eine Reihe therapeutisch bedeutsamer patientenrelevanter Vorteile für HIV-infizierte Kinder ab 14 kg:

- Triumeq ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin und somit ein vollständiges ART-Regime in einer Tablette. Alle drei Substanzen werden in den relevanten Leitlinien für Kinder vorrangig empfohlen, und es liegen auch für Kinder langjährige Erfahrungswerte zu den Substanzen vor
- Triumeq erfüllt die wesentlichen Anforderungen an eine ART: hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, hohe Resistenzbarriere und ein geringes Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern
- Triumeq 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
- Mit Triumeq als dispergierbare Tablette ist erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Darreichungsform verfügbar und erfüllt so den therapeutischen Bedarf nach einer ART-Fixkombination, die auch für Kleinkinder gut einzunehmen ist, einen angenehmen Geschmack hat sowie auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann

Auf Basis der vorliegenden Vorteile von Triumeq lässt sich der Zusatznutzen als zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten. 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 führt unbehandelt zu AIDS (1). Die Fixkombination Triumeq, bestehend aus den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin, wird als ART zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt (2, 3). 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. Dabei kann Triumeq als Initialtherapie für therapienaive Kinder ebenso eingesetzt werden wie für therapieerfahrene Patient\*innen.

Für die Zielpopulation der HIV-infizierten Kinder ab 14 kg steht Triumeq in Abhängigkeit vom Körpergewicht entweder als Filmtablette oder als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen („dispergierbare Tablette“) zur Verfügung (2, 3). Triumeq als Filmtablette ist zugelassen ab einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (2), Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis < 25 kg (3).

Das vorliegende Dossier wird zur Nutzenbewertung der durch die Zulassungserweiterung neu erfassten Population von Kindern mit HIV-Infektion ab 14 kg vorgelegt, mit dem Ziel, den

medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Triumeq in dieser Population bezüglich patientenrelevanter Effekte darzustellen und zu bewerten.

Die Fragestellung basiert auf folgenden Komponenten:

### **Patientenpopulation**

HIV-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren.

### **Intervention**

Für die Zielpopulation der HIV-infizierten Kinder ab 14 kg steht Triumeq für Kinder ab 25 kg als Filmtablette und für Kinder ab 14 kg bis < 25 kg als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung (vgl. Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Dosierung von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) für Kinder ab 14 kg gemäß aktueller Fachinformation (2, 3)

<b>Gewichtsband</b>	<b>Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, Wirkstärke: 50 mg/600 mg/300 mg)</b>	<b>Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, Wirkstärke: 5 mg/60 mg/30 mg)</b>
Ab 14 kg bis < 20 kg Ab 20 kg bis < 25 kg		Einmal täglich, fünf Tabletten Einmal täglich, sechs Tabletten
Ab 25 kg bis < 40 kg	Einmal täglich, eine Tablette	

### **Vergleichstherapie**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA die in Tabelle 4-4 beschriebene zVT für Triumeq bestimmt (4). Dieser Festlegung wird gefolgt. Im vorliegenden Modul 4 A wird für jede Teilpopulation ein Vergleich von Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) mit der jeweiligen zVT angestrebt.

Tabelle 4-4: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

<b>Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</b>
Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 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.
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus	

### 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 [CD4 = Cluster of Differentiation 4]) 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).

### Studientyp

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wird zur Beantwortung der Fragestellung nach direkt vergleichenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dolutegravir und der zVT gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert. Dabei wird für jede Teilpopulation (Tabelle 4-4) die Eignung für die Nutzenbewertung anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien, die die Fragestellung widerspiegeln, geprüft. Bei entsprechender Eignung für die

Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens dargestellt und herangezogen.

#### 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.*

Um Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die für eine Nutzenbewertung relevant sind. Es wird nach direkt vergleichenden RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelfixkombination Triumeq, bestehend aus den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin, und der zVT gesucht. Die Selektion erfolgt für jede Teilpopulation separat anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-5. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führt zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin)

<b>Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>		
<b>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV- Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 6 Jahren</b>	<b>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV- Infektion im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren</b>	<b>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 1 (A1): Patientenpopulation</b>		
Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren

<b>Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>		
<b>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV- Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 6 Jahren</b>	<b>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV- Infektion im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren</b>	<b>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 2 (A2): Intervention</b>		
Fixkombination aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, Dosierung und Anwendung gemäß Fachinformation		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 3 (A3): Vergleichstherapie</b>		
Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir	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.
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 4 (A4): 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 (A5): Studientyp</b>		
RCT		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 6 (A6): Studiendauer</b>		
mindestens 48 Wochen		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 7 (A7): Publikationstyp</b>		
Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister		
<b>Ein-/Ausschlusskriterium 8 (A8): Sprache</b>		
Deutsch oder Englisch		
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie Ergebnisse der Informationsbeschaffung: Abschnitt 4.3.1.1		

## Patientenpopulation

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. Für die Nutzenbewertung werden gemäß der zVT-Festsetzung durch den G-BA die folgenden Teilpopulationen unterschieden:

- Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren
- Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren
- Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren

Die Selektion der Studien erfolgt getrennt nach diesen Teilpopulationen. Wenn in einer Studie neben der jeweiligen Teilpopulation auch weitere Patient\*innen untersucht wurden, 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 der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, Dosierung und Anwendung gemäß der Fachinformationen (2, 3).

### **Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA bestimmten zVT für die jeweilige Teilpopulation (4).

### **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 AM-NutzenV.

Studien, für die keine Ergebnisse (mit Punkt- und Streumaßen) bei mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt oder allgemein anerkannte Surrogatparameter verfügbar sind, werden daher ausgeschlossen.

### Studientyp

RCT und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad und die höchste Ergebnissicherheit (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 der Verfahrensordnung des G-BA; (10)). Daher werden nur RCT berücksichtigt. Dies entspricht den Vorgaben der Dossievorlage.

### Studiendauer

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gelten Studien mit einer Dauer von mindestens 48 Wochen als ausreichend für die Untersuchung der Wirksamkeit (insbesondere für den Abfall der Viruslast unter 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml [RNA = ribonucleic acid / Ribonukleinsäure]). Das entspricht den Anforderungen der Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie der Leitlinie der EMA für die klinische Entwicklung von Arzneimitteln für die Behandlung der HIV-Infektion (11).

### 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) (12).

### 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 (10).

#### 4.2.3 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.*

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie identifiziert werden konnte.

#### 4.2.4 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).

##### 4.2.4.1 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.

##### 4.2.4.2 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 Triumeq wurden nach Maßgabe der Dossiervorlage systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche in MEDLINE erfolgte über das Portal der Public Medicine Datenbank (PubMed) pubmed.gov, die Suche in EMBASE über embase.com (Elsevier-Verlag), die Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley-Verlages. Die Suchstrategien wurden jeweils an die Syntax der einzelnen Datenbanken angepasst.

Es wurde nach RCT mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)-Behandlung in Kindern mit HIV-Infektion gesucht. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Intervention und das Anwendungsgebiet verwendet. Im Suchblock für die Intervention wurden der Handelsname Triumeq sowie 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. Die Suche wurde nicht mit Suchbegriffen für die Wirkstoffe Abacavir und Lamivudin eingegrenzt. Zur Einschränkung des Studientyps auf RCT in MEDLINE und EMBASE wurde ein validierter Filter verwendet (13). Weitere Einschränkungen, zum Beispiel bezüglich Alter der Patient\*innen, Veröffentlichungsdatum der Quelle oder Sprache, wurden in den Suchkriterien nicht vorgenommen. Die Suche wurde nicht getrennt nach Teilpopulationen durchgeführt, da die Suchbegriffe für alle Teilpopulationen gültig sind.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.4.3 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/arsneimittel-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 Triumeq wurden nach Maßgabe der Dossievorlage Recherchen in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), EU-CTR und WHO ICTRP über die jeweilige Web-Oberfläche durchgeführt. Die Suchstrategien wurden jeweils an die Syntax der einzelnen Datenbanken angepasst.

Es wurde nach RCT mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)-Behandlung in Kindern mit HIV-Infektion gesucht. Die Suchstrategie umfasste jeweils den Handelsnamen Triumeq sowie den Wirkstoffnamen Dolutegravir inkl. Synonyme und Bezeichnungen aus der klinischen Entwicklung. Die Suche wurde nicht mit Suchbegriffen für die Wirkstoffe Abacavir und Lamivudin eingegrenzt. Die Suche wurde jeweils mit dem entsprechenden Filter der Plattform auf Studien in Kindern eingeschränkt. Dies entspricht dem Vorgehen des IQWiG im

Anwendungsgebiet HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (14). Die Suche wurde nicht getrennt nach Teilpopulationen durchgeführt, da die Suchbegriffe für alle Teilpopulationen gültig sind.

Die Suchstrategien sind in 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.

#### 4.2.4.4 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.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

*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.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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

Durchsucht wurden die Dokumente zu folgenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet HIV-Infektion, in der die hier betrachtete Patientenpopulation der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren ganz oder teilweise umfasst ist (Reihenfolge alphabetisch):

- Dolutegravir (6 bis < 12 Jahre), Vorgangsnummer 2017-04-01-D-277
- Dolutegravir (4 Wochen bis < 6 Jahre), Vorgangsnummer 2021-02-01-D-637
- Dolutegravir (6 bis < 18 Jahre), Vorgangsnummer 2022-04-01-D-801
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (6 bis < 12 Jahre), Vorgangsnummer 2018-01-15-D-334

#### **4.2.4.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.4.2, 4.2.4.3 und 4.2.4.4 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 in 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 Selektion wurde für jede Teilpopulation getrennt durchgeführt.

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 in Anhang 4-D dokumentiert. Die Selektion wurde für jede Teilpopulation getrennt durchgeführt.

## 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.*

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie identifiziert werden konnte.

### 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

<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.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*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.*

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie identifiziert werden konnte.

#### 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

<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.

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.*

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie identifiziert werden konnte.

#### 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.

<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.

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.*

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie identifiziert werden konnte.

#### **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.*

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie identifiziert werden konnte.

#### 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 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

---

<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.

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

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.*
- *Genau 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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung geeignete Studie identifiziert werden konnte.

---

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny 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.

### 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
Keine	-	-	-	-	-

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend, da keine RCT zur Fixkombination Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) für die hier relevante Zielpopulation durchgeführt wurde.

In Tabelle 4-6 ist der Studienstatus zum 03.01.2023 angegeben.

#### Hinweis:

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Dolutegravir-basierten antiretroviralen Therapie im Vergleich zu einer Standardbehandlung (Standard of care, SOC) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde von der Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA)-Stiftung die RCT ODYSSEY als randomisierte Investigator Sponsored Study (ISS) aufgelegt. ViiV Healthcare hat die Studie finanziell unterstützt, hat jedoch keinen Zugang zu den Hauptdatensätzen der RCT ODYSSEY. Die PENTA-Stiftung ist alleiniger Sponsor der Studie und ist für deren Durchführung verantwortlich und hat damit Verfügungsgewalt über die Patientendaten. ViiV Healthcare kann daher keine eigenen Analysen durchführen und hat nur Zugriff auf öffentlich verfügbare Analysen der RCT ODYSSEY. Am 30. Dezember 2021 wurde ein Manuskript mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der RCT ODYSSEY für HIV-infizierte Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht ab 14 kg veröffentlicht (15).

Der G-BA hat 2022 im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung von Dolutegravir in den Populationen der Kinder ab 4 Wochen bis < 6 Jahre und der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren, auch unter Berücksichtigung des fehlenden Zugriffs auf detaillierte Patientendaten seitens des pharmazeutischen Unternehmers, die RCT ODYSSEY als nicht geeignet für die Nutzenbewertung eingestuft (16, 17).

Die RCT ODYSSEY ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Prüfsubstanz in der RCT ODYSSEY ist Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, ohne Einschränkung auf Abacavir und Lamivudin als NRTI-Backbone. Zwar wurden im Dolutegravir-Arm der RCT ODYSSEY 232 der 350 Patient\*innen ab 14 kg (66 %) mit einer ART aus Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin behandelt, aber das Manuskript enthält keine Angaben, ob und wenn ja bei wie vielen Patient\*innen hierfür die Fixkombination Triumeq eingesetzt wurde.

Zudem wurde nur ein kleiner Teil der hier relevanten Kinder mit einem Körpergewicht ab 14 kg bis < 40 kg bei Einschluss in die RCT ODYSSEY mit Dolutegravir in einer Darreichungsform und Dosierung behandelt, die mit den entsprechenden Vorschriften der Fachinformation von Triumeq bezüglich Dolutegravir übereinstimmt.<sup>16</sup> Es existieren keine öffentlich verfügbaren Angaben dazu, wie viele der Patient\*innen über welchen Zeitraum mit welcher Darreichungsform und Dosierung von Dolutegravir behandelt wurden. Weiterhin gibt es keine Angaben zur Darreichungsform und Dosierung der Wirkstoffe Abacavir und Lamivudin im Manuskript. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass in der RCT ODYSSEY die Anwendung der Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin gemäß der Fachinformation von Triumeq erfolgte. Somit enthält das Manuskript zur Studie ODYSSEY keine Daten, die für die vorliegende Nutzenbewertung der Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) geeignet wären.

---

<sup>16</sup> Bei einem Körpergewicht ab 14 bis < 25 kg wird Triumeq als dispergierbare Tabletten eingesetzt, wobei die Dosierung bezüglich Dolutegravir im Gewichtsband ab 14 bis < 25 kg 25 mg und im Gewichtsband ab 20 bis < 25 kg 30 mg einmal täglich beträgt; für Patient\*innen ab 25 kg wird Triumeq als Filmtablette mit einer Dolutegravir-Dosis von 50 mg einmal täglich angewendet. In der RCT ODYSSEY erhielten Kinder ab 14 kg bis < 25 kg Dolutegravir erst ab Studienprotokollversion v4.0 (ab Mai 2018) als dispergierbare Tabletten mit der Dosierung, die für Triumeq bei diesem Körpergewicht bezüglich Dolutegravir gilt; Kinder ab 25 kg bis < 40 kg erhielten Dolutegravir ab Studienprotokollversion v3.0 (ab Mai 2017) als Filmtablette mit einer Dosis von 50 mg (davor: 25 mg einmal täglich im Gewichtsband ab 25 bis < 30 kg, 35 mg einmal täglich ab 30 kg bis < 40 kg). Der Einschluss von Patient\*innen ab 14 kg in die RCT ODYSSEY fand zwischen dem 20. September 2016 und dem 22. Juni 2018 statt. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patient\*innen unter welcher Version des Studienprotokolls in die RCT ODYSSEY eingeschlossen wurden.

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
-	-

#### 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.

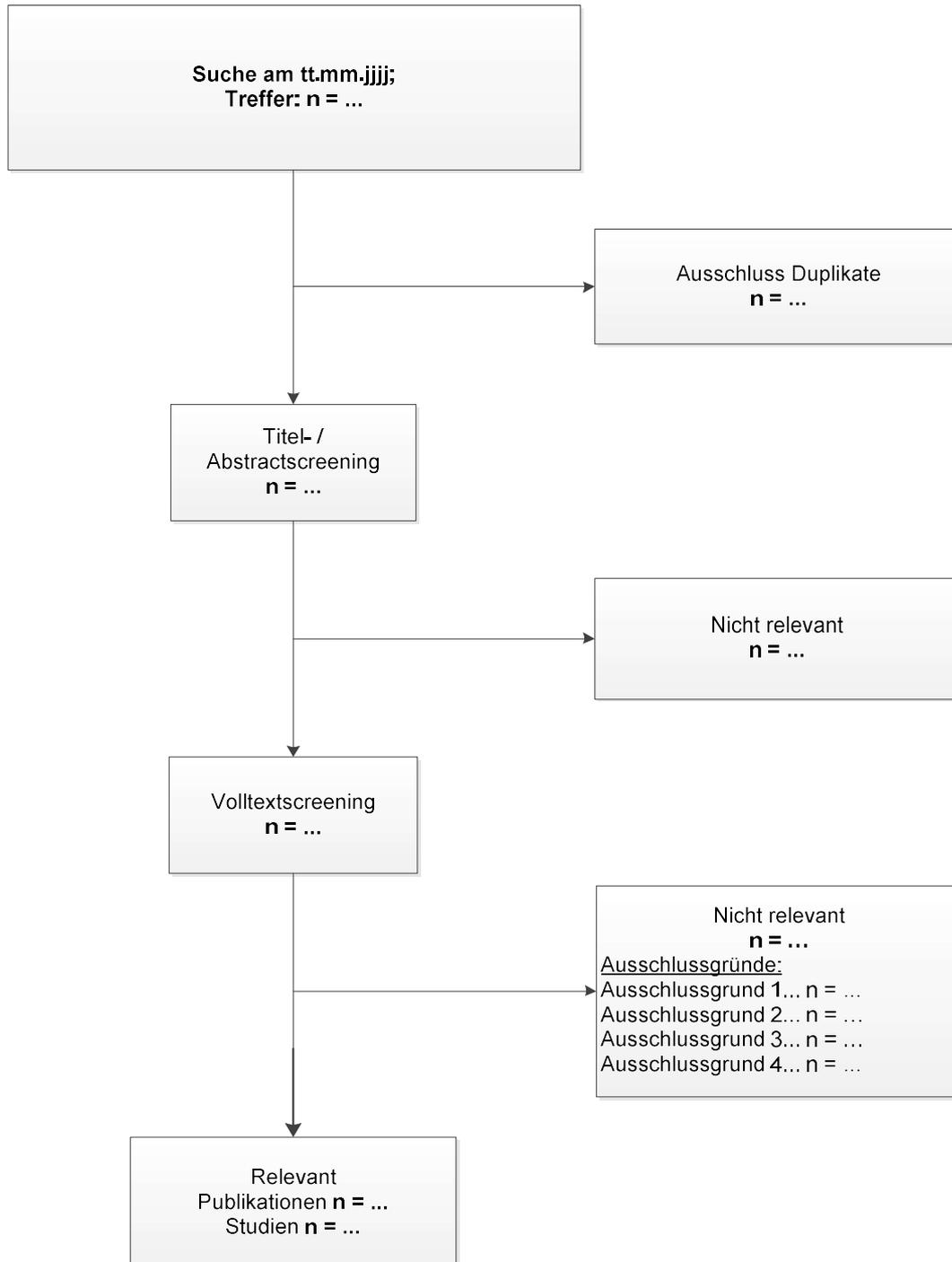


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

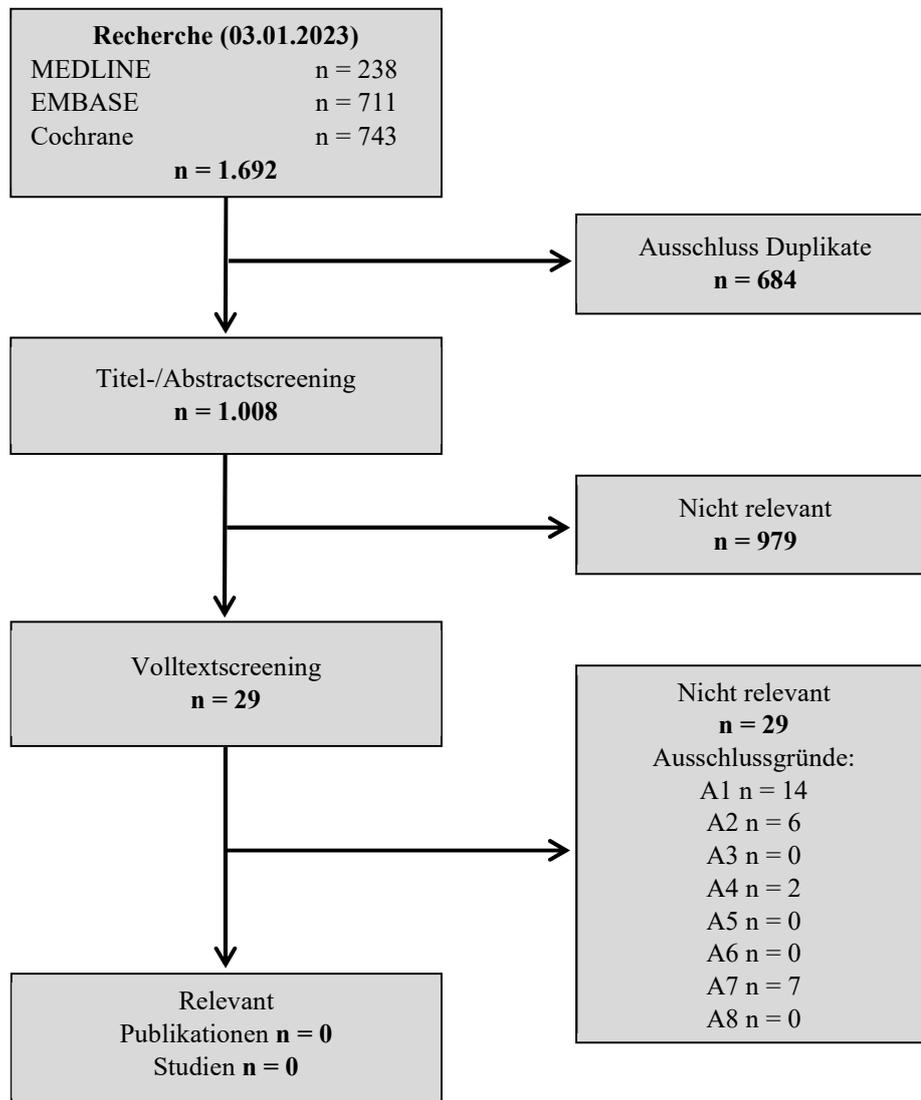
**Teilpopulation a (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren)**

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren

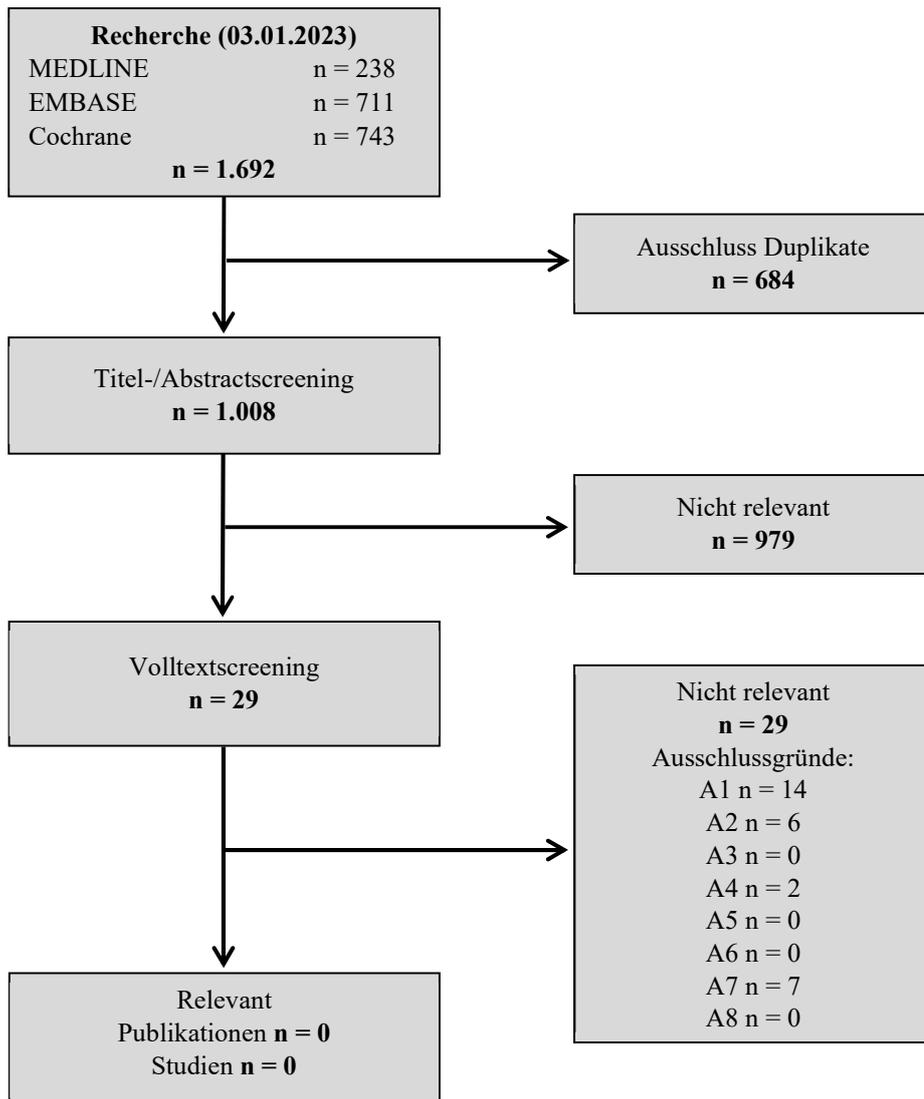
**Teilpopulation b (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren)**

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren

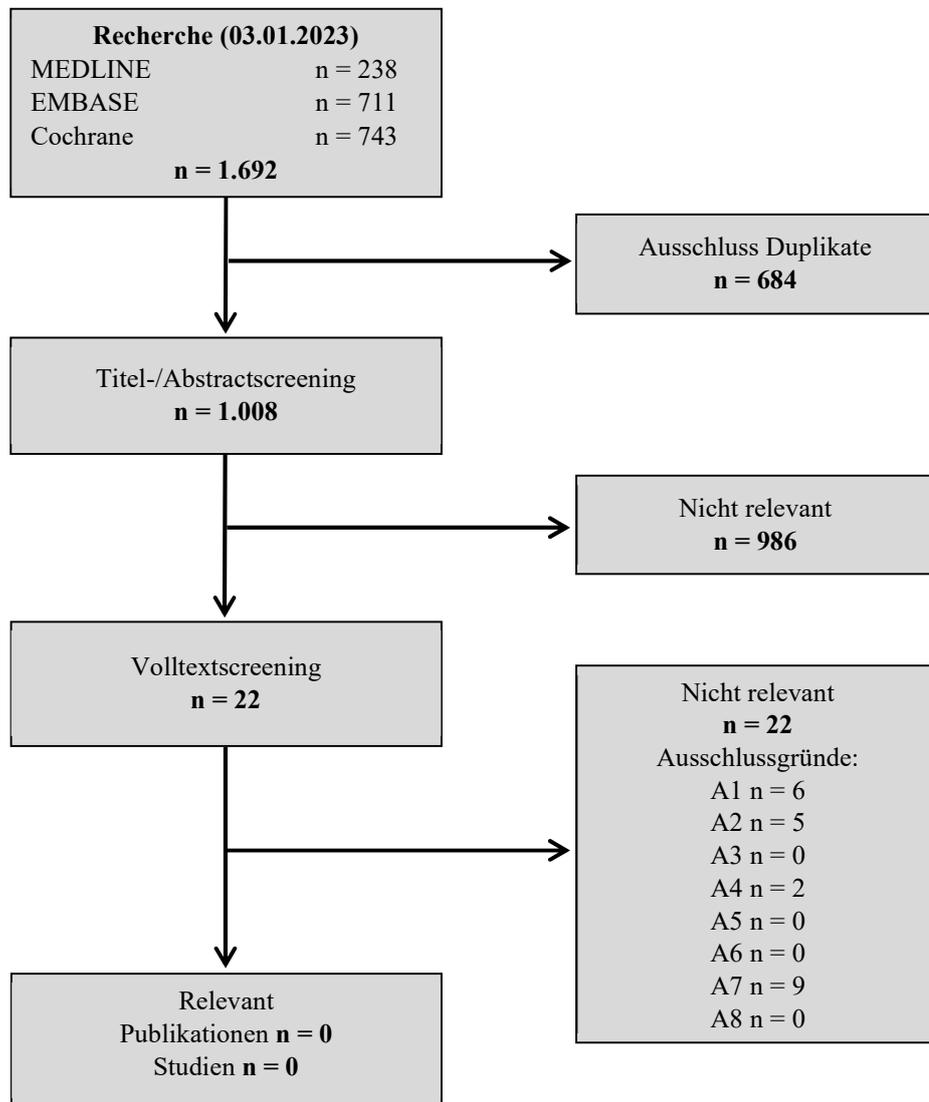
**Teilpopulation c (Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren)**

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren

Die bibliographische Literaturrecherche wurde zuletzt am 03.01.2023 unter Einsatz der in Anhang 4-A1 aufgeführten Suchstrategien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche wurde für alle Teilpopulationen mit denselben Suchkriterien vorgenommen, da die verwendeten Suchbegriffe für alle Teilpopulationen gültig sind. Insgesamt ergaben diese Suchabfragen 1.692 Treffer. Davon wurden 684 als Duplikate ausgeschlossen. Im folgenden Screening nach Titel und Abstract wurde die Relevanz der verbleibenden 1.008 Publikationen für die Nutzenbewertung geprüft.

Die Selektion der Publikationen erfolgte für jede Teilpopulation separat. Hierzu wurden die in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-5) aufgeführten vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Der Ablauf der Recherche ist für jede Teilpopulation jeweils in einem Flussdiagramm dargestellt (Teilpopulation a: Abbildung 2; Teilpopulation b: Abbildung 3; Teilpopulation c: Abbildung 4), die im Volltext bewerteten und ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C1 mit Ausschlussgrund aufgelistet. Es konnte für keine der Teilpopulationen eine für die Nutzenbewertung geeignete RCT identifiziert werden.

#### 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)
<b>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 6 Jahren</b>				
Keine				
<b>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren</b>				
Keine				
<b>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>				
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.				
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus				

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 71 Treffer identifiziert. Nach dem Entfernen von Duplikaten wurden die verbliebenen 43 Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5) für jede Teilpopulation separat auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 aufgeführt.

Es konnte in keiner Teilpopulation eine für die Nutzenbewertung geeignete RCT identifiziert werden. Daher entfiel die Suche im Suchportal Clinical Data der EMA und im AMIS.

*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.*

03.01.2023

#### **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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 6 Jahren</b>				
Keine				
<b>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren</b>				
Keine				
<b>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</b>				
Keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus				

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.

03.01.2023

#### 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 4.3.1.1.4) 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>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 6 Jahren</b>						
Keine						
<b>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis &lt; 12 Jahren</b>						
Keine						
<b>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von &lt; 12 Jahren</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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus</p>						

Für keine der Teilpopulationen konnte eine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden.

#### 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>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  +  Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  +  Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

*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.*

Nicht zutreffend

**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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

**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>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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.

Nicht zutreffend

*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>	

Nicht zutreffend

*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.*

Nicht zutreffend

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>17</sup>

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.

<sup>16</sup> unbesetzt

- 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.*

Nicht zutreffend

#### **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).*

Nicht zutreffend

### **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*

Nicht zutreffend

#### 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.***

Nicht zutreffend

#### 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>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 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.

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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>	

Nicht zutreffend

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.*

Nicht zutreffend

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.*

Nicht zutreffend

#### **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).*

Nicht zutreffend

#### **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

Nicht zutreffend

**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 4-26: 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.

Nicht zutreffend

#### 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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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.*

Nicht zutreffend

*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.*

Nicht zutreffend

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.*

Nicht zutreffend

#### 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).*

Nicht zutreffend

#### 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*

Nicht zutreffend

Hinweis: Die Zulassung von Triumeq im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde durch Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 unterstützt. IMPAACT 2019 ist eine multizentrische, unverblindete, nicht-vergleichende / einarmige Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Effektivität der Fixkombination aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) bei Kindern im Alter von < 12 Jahren mit HIV-Infektion. Es liegt ein klinischer Studienbericht vor, der jedoch keine vergleichenden Daten zu Triumeq enthält und somit für die vorliegende Nutzenbewertung formal nicht geeignet ist (9).

**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.**

Nicht zutreffend

**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 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*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.*

Nicht zutreffend

*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.*

Nicht zutreffend

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 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.***

Nicht zutreffend

#### **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).*

Nicht zutreffend

### **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.*

Im Rahmen der Informationsbeschaffung (Abschnitt 4.3.1.1) konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden. Eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ist somit nicht möglich.

#### **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.*

Obwohl in den letzten Jahrzehnten die Zahl an hochwirksamen und gut verträglichen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung der HIV-Infektion angestiegen ist, ist eine Heilung, also die vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren in einzelnen Patient\*innen, noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-Infizierte, die nach der Diagnose schnellstmöglich begonnen werden sollte. Eine hohe Adhärenz ist für den

langfristigen Erfolg einer ART wesentlich. Bei Kindern und Jugendlichen können Aspekte wie Darreichungsform, Geschmack, Tablettenlast und Einnahmemodalitäten für die Adhärenz besonders relevant sein.

Die Behandlung von HIV-Infektionen in Kindern ist mit besonderen Herausforderungen verbunden: Die Therapie muss nicht nur über eine hohe antiretrovirale Effektivität, eine gute Verträglichkeit und eine hohe Resistenzbarriere verfügen, sondern zudem in einer kindgerechten Formulierung vorliegen, um die Einnahme zu vereinfachen und eine hohe Adhärenz zu gewährleisten. Dies ist insbesondere bei Kindern in Hinblick auf die lebenslange Notwendigkeit einer ART wesentlich, unter anderem zur Vermeidung von Langzeitschäden und zur Sicherung von zukünftigen Therapieoptionen. ART-Regime für Erwachsene werden jedoch nicht immer auch an Kindern und Jugendlichen hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit untersucht, sodass nicht alle Wirkstoffe, die für Erwachsene verfügbar sind, auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden können. Daher stuft die DNDi pädiatrische HIV-Infektionen als vernachlässigte Erkrankung ein und hebt die besondere Notwendigkeit der Entwicklung/Bereitstellung von ART-Regimen für den Einsatz in der pädiatrischen Population hervor (6). Insbesondere für Kinder, die (noch) keine Tabletten schlucken können oder wollen, ist die Entwicklung kindgerechter Formulierungen von großer Relevanz, um eine erfolgreiche ART zu ermöglichen.

In Kindern verläuft die HIV-Infektion meist deutlich aggressiver und ist mit höheren Viruslasten verbunden als in Erwachsenen (1). Für eine erfolgreiche ART werden daher gerade auch für Kinder Substanzen mit einer hohen antiretroviralen Effektivität benötigt, um einen Abfall der Viruslast schnellstmöglich zu erreichen und die Viruslast dauerhaft unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu halten (im Kontext klinischer Studien als „virologisches Ansprechen“ bezeichnet). Darüber hinaus müssen ART-Medikamente für den Einsatz in dieser besonders vulnerablen Population eine gute Verträglichkeit aufweisen. Ein weiterer Schwerpunkt bei der Festlegung eines ART-Regimes für Kinder ist die Resistenzbarriere der eingesetzten Substanzen. Insbesondere bei Kindern ist im Zuge der lebenslangen ART eine Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden, um eine dauerhaft erfolgreiche Therapie zu gewährleisten. Zusätzlich besteht insbesondere an pädiatrische ART-Wirkstoffe die Anforderung, ein geringes Interaktionsprofil aufzuweisen. So ergibt sich auch eine bessere Kombinierbarkeit von Medikamenten zur Behandlung von Komorbiditäten.

Eine ART zur Behandlung HIV-infizierter Patient\*innen umfasst eine Kombination mehrerer Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffklassen (siehe Modul 3). Gemäß aktueller internationaler Leitlinien (WHO, European AIDS Clinical Society [EACS]) ist eine ART mit einmal täglicher Gabe möglichst als Fixkombination mehrerer Wirkstoffe, idealerweise als STR, zu bevorzugen (18, 19). Fixkombinationen können die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentliche Adhärenz erhöhen sowie Medikationsfehler vermeiden. Fixkombinationen, bzw. STR, finden in allen Leitlinien, aufgrund der bisher beschränkten Verfügbarkeit für Kleinkinder, Kinder und Jugendliche, hauptsächlich in den allgemeinen Empfehlungen zur Vereinfachung der ART für diese Altersgruppen Erwähnung. Insbesondere aufgrund der geringeren Tablettenlast werden einmal-tägliche Fixkombinationen, bevorzugt in kindgerechter

Formulierung, in allen gängigen Leitlinien als besonders förderlich für die Verbesserung der Adhärenz bei Kindern beschrieben (18-20).

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 (21), 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 (21, 22). Beides sind Fixkombinationen mit einem INSTI und einem NRTI-Backbone aus Emtricitabin und Tenofoviralfenamid. Genvoya enthält mit Cobicistat zudem einen Wirkverstärker, welcher das Risiko des pharmakologischen Interaktionspotentials mit einer Begleitmedikation potentiell erhöhen kann (21). Mit Triumeq ist nun ein weiteres ART-Regime in Form einer Fixkombination für Kinder unter 12 Jahren verfügbar. Triumeq vereinigt die in den relevanten aktuellen Leitlinien vorrangig empfohlenen Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin in einer Tablette, es ist zudem kein Wirkungsverstärker enthalten, die Fixkombination kann einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden und steht insbesondere in einer dispergierbaren Formulierung zur Verfügung, die gewichtsadaptiert und einfach eingenommen werden kann (2, 3).

Insbesondere Kinder können oft Übelkeit und Ängste aufgrund des unangenehmen Geschmacks von Arzneimitteln empfinden, was sich negativ auf die Einnahmetreue auswirken kann. Zudem besteht gerade für kleinere Kinder, die (noch) keine Tabletten schlucken können oder wollen, ein Bedarf nach alternativen Darreichungsformen. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hat ViiV Healthcare eine ART-Fixkombination entwickelt, welche in Wasser zu einer Suspension aufgelöst wird. So kann es für Kinder über 14 kg und unter 25 kg leichter gewichtsabhängig dosiert und einfacher eingenommen werden, und wird somit den besonderen Anforderungen an ein Kleinkinderarzneimittel gerecht. Um einen hohen Grad an Einnahmetreue auch bei jüngeren Kindern zu fördern, haben die dispergierbaren Tabletten einen Erdbeer-Sahne-Geschmack. Der in Triumeq enthaltene INSTI Dolutegravir ist zwar bereits in der Formulierung als dispergierbare Tablette verfügbar, jedoch nur als Einzelpräparat, während die entsprechenden NRTI-Backbonesubstanzen separat und gegebenenfalls in einer anderen Darreichungsform eingenommen werden müssen. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht nun erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Formulierung zur Verfügung (3).

Triumeq basiert auf der Kombination der bereits gut charakterisierten Backbone-NRTI Abacavir und Lamivudin zusammen mit dem Integrase-Strangtransfer-Inhibitor Dolutegravir als dritte Substanz. Für diesen INSTI wurde bereits mehrfach nachgewiesen, dass er die Anforderungen an ART-Wirkstoffe zum Einsatz in der pädiatrischen Population vollumfänglich erfüllt. Daher ist Dolutegravir in den gängigen Leitlinien für die Behandlung aller Altersgruppen als bevorzugte dritte Substanz auf Basis der vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und der hohen Resistenzbarriere empfohlen (18-20). Zudem

werden sowohl Abacavir und Lamivudin als auch Dolutegravir bereits global zur Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern ab 14 kg eingesetzt und auch als Einzelpräparate in dieser Kombination von den gängigen Leitlinien auf Grundlage vorteilhafter Evidenz aus klinischen Studien empfohlen (18-20, 23). In der Studie IMPAACT 2019 konnten Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit für Triumeq als Fixkombination dieser Wirkstoffe für therapienaive und therapieerfahrene Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren gezeigt werden (9).

### ***Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 für Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren***

Die multizentrische, unverblindete, nicht-vergleichende / einarmige Studie der Phase I/II IMPAACT 2019 hat die **Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Effektivität** der Fixkombination Triumeq für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion im Alter von < 12 Jahren über einen Behandlungszeitraum von mind. 48 Wochen untersucht (9). Vom 26. August 2020 bis 31. Mai 2022 wurden 57 HIV-positive Kinder ab 6 kg bis unter 40 kg in Studienzentren in den USA, Botswana, Südafrika und Thailand in die Studie eingeschlossen. Die Ergebnisse der Studie sind jeweils nach Gewichtsband und Altersgruppe aufgeschlüsselt und lassen daher eine Darstellung der Ergebnisse für die in dieser Nutzenbewertung relevante Zielpopulation von Kindern ab 14 kg und einem Alter von < 12 Jahren zu. Für alle 36 Teilnehmer\*innen dieser Zielpopulation liegen Ergebnisse bis mindestens Woche 48 vor.

Pharmakokinetische Untersuchungen, die mit jeweils sieben Kindern pro Gewichtsband durchgeführt wurden, ergaben für Triumeq in der jeweilig vom Gewichtsband abhängigen Dosierung und sowohl in der Formulierung als dispergierbare Tablette als auch als Filmtablette Pharmakokinetik (PK)-Parameter im Plasma ( $AUC_{0-24h}$  [area under the curve / Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve innerhalb von 24 h] und  $C_{24h}$  [Plasmakonzentration nach 24 h  $\hat{=}$  Ende des einmal-täglichen Dosierungsintervals]), die innerhalb der Protokoll-definierten Zielbereiche für Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin lagen.

Zusammengenommen zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Triumeq in den zentralen Wirksamkeitsendpunkten. Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) waren überwiegend mild oder moderat. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert; die Ergebnisse zu den UE bestätigen das bekannte Sicherheitsprofil von Triumeq und die gute Verträglichkeit auch in Kindern.



Die Studie IMPAACT 2019 ist eine nicht-vergleichende / einarmige Studie und ist daher gemäß den Anforderungen formal nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens für Triumeq geeignet, jedoch bestätigen die dargestellten Daten die Eignung von Triumeq für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren.

### **Fazit**

Aufgrund der rasanten Weiterentwicklung und steigenden Verfügbarkeit hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten ist die HIV-Infektion inzwischen bei fachinformationskonformer, dauerhafter Anwendung sehr gut behandelbar und hat sich von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt (5). Mittlerweile stehen bei Erwachsenen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlbefinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die Einführung von Kombinationstherapien als STR im Vordergrund. Diese Fixkombinationen können die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentliche Adhärenz erhöhen sowie Medikationsfehler vermeiden. Für Kinder hingegen ist die Auswahl an modernen antiretroviralen Wirkstoffen eingeschränkt, und es waren bislang keine Fixkombinationen aus einem vollständigen ART-Regime für die hier relevante Patientenpopulation verfügbar. Ein komplettes Therapieregime in Form einer besonders kindgerechten Formulierung (dispergierbare Tablette) gab es bislang auch nicht. Hier besteht somit weiterhin ein dringender therapeutischer Bedarf, den Triumeq adressiert.

Für HIV-Arzneimittel bei Kindern bestehen besondere Anforderungen. WHO/Unitaid und die DNDi weisen explizit darauf hin, dass neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Formulierung essentiell für eine optimale Therapietreue und somit den langfristigen Erfolg einer ART sind (6, 7). Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich), Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen ART bei (6-8). Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird den oben genannten Anforderungen der WHO/Unitaid und DNDi an eine Therapie speziell für kleinere Kinder gerecht, die keine Tabletten schlucken können oder wollen. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes für Kinder mit einem Körpergewicht von < 25 kg in einer kindgerechten Formulierung zur Verfügung, die auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann.

Triumeq vereinigt die in gängigen aktuellen Leitlinien für die Behandlung HIV-infizierter Kinder vorrangig empfohlenen Wirkstoffe in einer Fixkombination: die NRTI Abacavir und Lamivudin als Backbone in Kombination mit Dolutegravir, einem INSTI der zweiten Generation, als dritte Substanz. Damit deckt Triumeq den bestehenden therapeutischen Bedarf für Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren ab. Diese Fixkombination bietet den Vorteil einer von den gängigen Leitlinien bevorzugt empfohlenen ART mit reduzierter Tablettenlast sowie der Verfügbarkeit als dispergierbare Tablette und somit einer vereinfachten Einnahme (20-22).

Wie bei der Zielpopulation der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet üblich, wird die Zulassungserweiterung von Triumeq auf Kinder ab 14 kg bis < 40 kg durch eine einarmige Studie unterstützt, der Studie IMPAACT 2019. Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 bestätigen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des von aktuellen Leitlinien vorrangig empfohlenen ART-Regimes mit den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auch in der Fixkombination Triumeq für therapienaive und therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren (9). Da es sich bei der Studie jedoch nicht um eine vergleichende Studie handelt, sind die Kriterien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt und die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 können daher nicht zur Darstellung und Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Andere vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Triumeq bei der Population der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegt ebenfalls nicht vor.

Triumeq bietet eine Reihe therapeutisch bedeutsamer patientenrelevanter Vorteile für HIV-infizierte Kinder ab 14 kg:

- Triumeq ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin und somit ein vollständiges ART-Regime in einer Tablette. Alle drei Substanzen werden in den relevanten Leitlinien für Kinder vorrangig empfohlen, und es liegen auch für Kinder langjährige Erfahrungswerte zu den Substanzen vor
- Triumeq erfüllt die wesentlichen Anforderungen an eine ART: hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit, hohe Resistenzbarriere und ein geringes

Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern

- Triumeq 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
- Mit Triumeq als dispergierbare Tablette ist erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Darreichungsform verfügbar und erfüllt so den therapeutischen Bedarf nach einer ART-Fixkombination, die auch für Kleinkinder gut einzunehmen ist, einen angenehmen Geschmack hat sowie auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann

Auf Basis der vorliegenden Vorteile von Triumeq lässt sich der Zusatznutzen als zusatznutzenrelevantes Tatbestandsmerkmal ableiten. 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 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)
Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Nicht quantifizierbar (Anhaltspunkt)

## 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.*

Nicht zutreffend

### 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.*

Nicht zutreffend

### 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.*

Nicht zutreffend

### 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>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</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>20</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>21</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.*

Nicht zutreffend

---

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</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>20</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>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 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, editors. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023.
3. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-016 (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin); 29.04.2022. 2022.
5. Weinstein ER, Lee JS, Mendez NA, Harkness A, Safren SA, El-Sadr W. HIV/AIDS and aging: the new frontier for HIV/AIDS research and care. AIDS (London, England). 2021;35(12):2043–5.
6. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Ending the neglect of paediatric HIV. 2019. 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). Zugriffsdatum: 07.07.2022.
7. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Pediatric HIV: Symptoms, transmission, and current treatments for paediatric HIV. 2022. Verfügbar unter: <https://dndi.org/diseases/paediatric-hiv/facts/>. Zugriffsdatum: 10.01.2023.
8. World Health Organization (WHO), UNITAID. Toolkit for research and development of paediatric antiretroviral drugs and formulations. 2018. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514361>. Zugriffsdatum: 28.04.2022.
9. 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.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 durch den Beschluss vom 18. August 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.12.2022 B4, in Kraft getreten am 15. Dezember 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO\\_2022-08-18\\_iK\\_2022-12-15.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf). Zugriffsdatum: 04.01.2023.
11. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf). Zugriffsdatum: 25.06.2022.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter:

- <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. Zugriffsdatum: 10.08.2022.
13. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE\*. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451–5.
  14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1373; Dolutegravir (HIV bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Stand: 22.06.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5614/2022-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dolutegravir\\_D-801.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5614/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dolutegravir_D-801.pdf). Zugriffsdatum: 29.08.2022.
  15. 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.
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nicht-Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Verfahren über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir. 15.09.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8818/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_D-801\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8818/2022-09-15_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-801_TrG.pdf). Zugriffsdatum: 05.10.2022.
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder  $\geq 4$  Wochen bis < 6 Jahre. 06.10.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8877/2022-10-06\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_D-637\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8877/2022-10-06_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-637_TrG.pdf). Zugriffsdatum: 09.11.2022.
  18. 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.
  19. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021. Verfügbar unter: [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf). Zugriffsdatum: 29.06.2022.
  20. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-0111\\_S2k\\_antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV\\_Infektion\\_bei\\_Kindern\\_Jugendlichen\\_2\\_019-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2_019-12.pdf). Zugriffsdatum: 29.06.2022.
  21. 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.

22. 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.
23. Cruciani M, Malena M. Combination dolutegravir-abacavir-lamivudine in the management of HIV/AIDS: clinical utility and patient considerations. Patient Preference Adherence. 2015;9:299-310.

**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>22</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>22</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 4-34: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dolutegravir*	1.779
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"	47
3	DTG	2.609
4	"1051375-16-6"	1
5	"triumeq"	36
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3.832
7	HIV[MeSH Terms] OR HIV Infection[MeSH Terms]	345.734
8	HIV[Title/Abstract] OR HIV-1[Title/Abstract] OR HIV1[Title/Abstract]	348.615
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]	102.189
10	Acquired Immunodeficiency Syndrome[MeSH Terms]	78.112
11	AIDS[Title/Abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome"[Title/Abstract] OR (acquir*[Title/Abstract] AND immun*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract])	175.517
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	496.994
13	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomised[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.042.146
14	#6 AND #12 AND #13	<b>238</b>

Tabelle 4-35: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Elsevier Embase	
<b>Datum der Suche</b>	03.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir*	5.505
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*'	125
3	DTG	3.748
4	'1051375-16-6':rn	4.346
5	'trimeq'	211
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	7.896
7	'hiv'/exp OR 'hiv infection'/exp	540.064
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	451.626
9	(human NEXT/1 immun* NEXT/1 virus):ti,ab,kw	107.120
10	'acquired immunodeficiency syndrome'/exp	153.261
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)	219.285
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	677.493
13	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.156.272
14	#6 AND #12 AND #13	<b>711</b>

Tabelle 4-36: 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>	03.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dolutegravir*	744
2	*1349572*	65
3	'DTG'	560
4	'triumeq'	37
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	891
6	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3.292
7	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	13.797
8	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	29.587
9	human:ti,ab,kw NEXT/1 immun*:ti,ab,kw NEXT/1 virus:ti,ab,kw	13.283
10	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	2.065
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)	12.857
12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	36.426
13	#5 AND #12	747
14	#13 in „Trials“	<b>743</b>

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

**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 4-37: Suche in clinicaltrials.gov - RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> , Eingabeoberfläche Expert Search ( <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y</a> )
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	(dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR triumeq) AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child"
Treffer	39

Tabelle 4-38: 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> ; Eingabeoberfläche Expert Search
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR "gsk 1349572" OR triumeq; Select Age Range: Under 18
Treffer	6

Tabelle 4-39: Suche in WHO ICTRP - RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	<a href="https://trialsearch.who.int">https://trialsearch.who.int</a> ; Eingabeoberfläche: Standard
Datum der Suche	03.01.2023
Suchstrategie	dolutegravir OR gsk1349572 OR s-gsk1349572 OR gsk 1349572 OR triumeq; Search for clinical trials in children
Treffer	26

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

### 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

##### Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Beghin JC, Yombi JC, Ruelle J, Van der Linden D. Moving forward with treatment options for HIV-infected children. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018;19(1):27-37.	A7
2	Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. Clinical microbiology and infection. 2018;24(8):900-7.	A1
3	Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Immune recovery markers in a double blind clinical trial comparing dolutegravir and raltegravir based regimens as initial therapy (SPRING-2). PloS one. 2020;15(1):e0226724.	A2
4	Bollen PDJ, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E, et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. The Lancet HIV. 2020;7(8):e533-e44.	A4
5	Bollen PDJ, Turkova A, Kaudha E, Chidziva E, Lugemwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected african children weighing >25 kg after switching to 50 mg film-coated dolutegravir tablets in the odyssey trial. European Journal of Hospital Pharmacy. 2020;27(SUPPL 1):A216.	A7
6	clinicaltrials.gov. 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
7	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
8	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.	A7

9	clinicaltrials.gov. Impact of Dolutegravir+Lamivudine Simplification on HIV-1 Reservoirs. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034862">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034862</a> . 2019.	A1
10	Clinical Trials Registry-India. To study the effect of starting ART in newly infected HIV children, immediately versus delayed. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/045358">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/045358</a> . 2022.	A4
11	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 meta-analysis. PLoS One. 2019;14(9):e0222229.	A1
12	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-e3.	A7
13	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. Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom. 2016;19:102-3.	A7
14	International Clinical Trials Registry Platform. ODYSSEY: once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErapY. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921</a> . 2014.	A7
15	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 Research and Therapy. 2016;13(1):30.	A1
16	Johnson M, Gatey C, Manosuthi W, Lazzarin A, Podzamczar D, Man C, et al. Efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/ 3TC) fixed-dose combination (FDC) compared with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA study): Subgroup analyses. Journal of the International AIDS Society. 2016;19:40-1.	A1
17	Llibre JM, Raffi F, Moyle G, Behrens G, Bouee S, Reilly G, et al. An indirect comparison of efficacy and safety of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate and abacavir/lamivudine + dolutegravir in initial therapy. Plos ONE. 2016;11(5):e0155406	A1
18	Messiaen P, Wensing AMJ, 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):e52562.	A1
19	Moore CL, Turkova A, Mujuru H, Kekitiinwa A, Lugemwa A, Kityo CM, et al. ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing. BMC infectious diseases. 2021;21(1):5.	A7

20	Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. <i>New England journal of medicine</i> . 2020;382(12):1124-35.	A1
21	Patel RC, Oyaró P, Odeny B, Mukui I, Thomas KK, Sharma M, et al. Optimizing viral load suppression in Kenyan children on antiretroviral therapy (Opt4Kids). <i>Contemporary Clinical Trials Communications</i> . 2020;20:100673	A2
22	Rawlings MK, Letang E, Quercia R, Grove R, DeMasi R, Min S, et al. Evaluating Diversity in Randomized Clinical Trials of Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy Regimens: Pooled 48-Week Analyses by Race, Sex, and Regional Subgroups. <i>Open forum infectious diseases</i> . 2022;9(8):ofac304.	A1
23	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):e0162775.	A1
24	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 infectious diseases</i> . 2019;19(1):484.	A1
25	Townsend CL, O'Rourke J, Milanzi E, Collins IJ, Judd A, Castro H, et al. Effectiveness and safety of dolutegravir and raltegravir for treating children and adolescents living with HIV: a systematic review. <i>Journal of the International AIDS Society</i> . 2022;25(11):e25970.	A2
26	Turkova A, Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Bwakura-Dangarembizi MF, Kekitiinwa AR, et al. Dolutegravir twice-daily dosing in children with HIV-associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. <i>The lancet HIV</i> . 2022:e627-e37.	A2
27	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. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2021;385(27):2531-43.	A2
28	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. <i>The lancet HIV</i> . 2022;9(5):e341-e352.	A2
29	Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. 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. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i> . 2015;70(5):515-9.	A1

**Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren**

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Beghin JC, Yombi JC, Ruelle J, Van der Linden D. Moving forward with treatment options for HIV-infected children. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018;19(1):27-37.	A7
2	Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. Clinical microbiology and infection. 2018;24(8):900-7.	A1
3	Blanco JR, Alejos B, Moreno S. Immune recovery markers in a double blind clinical trial comparing dolutegravir and raltegravir based regimens as initial therapy (SPRING-2). PloS one. 2020;15(1):e0226724.	A2
4	Bollen PDJ, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E, et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. The Lancet HIV. 2020;7(8):e533-e44.	A4
5	Bollen PDJ, Turkova A, Kaudha E, Chidziva E, Lugenwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected african children weighing >25 kg after switching to 50 mg film-coated dolutegravir tablets in the odyssey trial. European Journal of Hospital Pharmacy. 2020;27(SUPPL 1):A216.	A7
6	clinicaltrials.gov. 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
7	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
8	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.	A7
9	clinicaltrials.gov. Impact of DOLutegravir+Lamivudine Simplification on HIV-1 Reservoirs. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034862">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034862</a> . 2019.	A1
10	Clinical Trials Registry-India. To study the effect of starting ART in newly infected HIV children,immediately versus delayed. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/045358">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/09/045358</a> . 2022.	A4
11	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 meta-analysis. PLoS One. 2019;14(9):e0222229.	A1
12	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-e3.	A7

13	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. Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom. 2016;19:102-3.	A7
14	International Clinical Trials Registry Platform. ODYSSEY: once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErApY. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921</a> . 2014.	A7
15	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 Research and Therapy. 2016;13(1):30.	A1
16	Johnson M, Gatey C, Manosuthi W, Lazzarin A, Podzamczar D, Man C, et al. Efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/ 3TC) fixed-dose combination (FDC) compared with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA study): Subgroup analyses. Journal of the International AIDS Society. 2016;19:40-1.	A1
17	Llibre JM, Raffi F, Moyle G, Behrens G, Bouee S, Reilly G, et al. An indirect comparison of efficacy and safety of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate and abacavir/lamivudine + dolutegravir in initial therapy. Plos ONE. 2016;11(5):e0155406	A1
18	Messiaen P, Wensing AMJ, 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):e52562.	A1
19	Moore CL, Turkova A, Mujuru H, Kekitiinwa A, Lugemwa A, Kityo CM, et al. ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing. BMC infectious diseases. 2021;21(1):5.	A7
20	Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. New England journal of medicine. 2020;382(12):1124-35.	A1
21	Patel RC, Oyaro P, Odeny B, Mukui I, Thomas KK, Sharma M, et al. Optimizing viral load suppression in Kenyan children on antiretroviral therapy (Opt4Kids). Contemporary Clinical Trials Communications. 2020;20:100673	A2
22	Rawlings MK, Letang E, Quercia R, Grove R, DeMasi R, Min S, et al. Evaluating Diversity in Randomized Clinical Trials of Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy Regimens: Pooled 48-Week Analyses by Race, Sex, and Regional Subgroups. Open forum infectious diseases. 2022;9(8):ofac304.	A1
23	Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As	A1

	Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review. PloS one. 2016;11(10):e0162775.	
24	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 infectious diseases. 2019;19(1):484.	A1
25	Townsend CL, O'Rourke J, Milanzi E, Collins IJ, Judd A, Castro H, et al. Effectiveness and safety of dolutegravir and raltegravir for treating children and adolescents living with HIV: a systematic review. Journal of the International AIDS Society. 2022;25(11):e25970.	A2
26	Turkova A, Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Bwakura-Dangarembizi MF, Kekitiinwa AR, et al. Dolutegravir twice-daily dosing in children with HIV-associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. The lancet HIV. 2022:e627-e37.	A2
27	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.	A2
28	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-e352.	A2
29	Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. 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.	A1

**Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren**

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Beghin JC, Yombi JC, Ruelle J, Van der Linden D. Moving forward with treatment options for HIV-infected children. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2018;19(1):27-37.	A7
2	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>Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom</i> . 2016;19:87-9.	A7
3	Bollen PDJ, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E, et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. <i>The Lancet HIV</i> . 2020;7(8):e533-e44.	A4
4	Bollen PDJ, Turkova A, Kaudha E, Chidziva E, Lugemwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected african children weighing >25 kg after switching to 50 mg film-coated dolutegravir tablets in the odyssey trial. <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> . 2020;27(SUPPL 1):A216.	A7
5	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
6	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.	A7
7	clinicaltrials.gov. 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
8	clinicaltrials.gov. Impact of DOLutegravir+Lamivudine Simplification on HIV-1 Reservoirs. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034862">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04034862</a> . 2019.	A1
9	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. <i>Journal of the international AIDS society Conference: international congress of drug therapy in HIV infection 2016 United kingdom</i> . 2016;19:102-3.	A7
10	Hocqueloux L, Lia Gubavu C, Prazuck T, De Dieuleveult B, Me Guinard JR, Sè Ve A, et al. Genital human immunodeficiency virus-1 RNA and DNA shedding in virologically suppressed individuals switching from triple-to dual-or monotherapy: Pooled results from 2 randomized, controlled trials. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2020;70(9):1973-9.	A1

11	International Clinical Trials Registry Platform. ODYSSEY: once daily Dolutegravir in Young people vS Standard thErApY. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN91737921</a> . 2014.	A7
12	International Clinical Trials Registry Platform. Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a> . 2017.	A4
13	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. Journal of the International AIDS Society. 2016;19:80.	A7
14	Messiaen P, Wensing AMJ, 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):e52562.	A1
15	Moore CL, Turkova A, Mujuru H, Kekitiinwa A, Lugemwa A, Kityo CM, et al. ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing. BMC infectious diseases. 2021;21(1):5.	A7
16	Patel RC, Oyaro P, Odeny B, Mukui I, Thomas KK, Sharma M, et al. Optimizing viral load suppression in Kenyan children on antiretroviral therapy (Opt4Kids). Contemporary Clinical Trials Communications. 2020;20:100673	A2
17	Rawlings MK, Letang E, Quercia R, Grove R, DeMasi R, Min S, et al. Evaluating Diversity in Randomized Clinical Trials of Dolutegravir-Based Antiretroviral Therapy Regimens: Pooled 48-Week Analyses by Race, Sex, and Regional Subgroups. Open forum infectious diseases. 2022;9(8):ofac304.	A1
18	Thivalapill N, Mthethwa N, Dlamini S, Petrus J, Simelane T, Katembo X, et al. Optimization to dolutegravir-based ART in a cohort of virally suppressed adolescents is associated with an increase in the rate of BMI change and odds of becoming overweight. Journal of the International AIDS Society. 2020;23(SUPPL 4):12-3.	A7
19	Townsend CL, O'Rourke J, Milanzi E, Collins IJ, Judd A, Castro H, et al. Effectiveness and safety of dolutegravir and raltegravir for treating children and adolescents living with HIV: a systematic review. Journal of the International AIDS Society. 2022;25(11):e25970.	A2
20	Turkova A, Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Bwakura-Dangarembizi MF, Kekitiinwa AR, et al. Dolutegravir twice-daily dosing in children with HIV-associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. The lancet HIV. 2022:e627-e37.	A2
21	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.	A2
22	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	A2

	and safety substudies nested in the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. The lancet HIV. 2022;9(5):e341-e352.	
--	--	--

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

**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 Registereinträge 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****Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren**

#	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	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
3	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873</a>	A1
4	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>	A1
5	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>	A2
6	NCT02285114	Study To Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Children and Adolescents Virologically	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Suppressed on a 2- Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor (2-NRTI)-Containing Regimen		
7	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>	A1
8	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
9	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165</a>	A5
10	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740</a>	A1
11	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
12	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>	A1
13	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690</a>	A1
14	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
15	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>	A5
16	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

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
17	NCT03988452	Nucleosides And Darunavir/Dolutegravir In Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452</a>	A1
18	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>	A1
19	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>	A2
20	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
21	NCT04158713	Improving PRenancy Outcomes With PReVEntive Therapy in Africa-2 (IMPROVE-2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713</a>	A1
22	NCT04238767	Dolutegravir in Real Life in Lesotho	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767</a>	A5
23	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
24	NCT04487145	Dihydroartemisinin-Piperaquine in the Context of Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145</a>	A5
25	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
26	NCT04738812	Determination of Adequate Tuberculosis Regimen in Patients Hospitalized With HIV-associated Severe Immune Suppression	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738812</a>	A2
27	NCT04746547	Pharmacokinetics of Twice or Once Daily DTG (50mg) in Children With HIV and TB	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746547</a>	A5
28	NCT04808973	DTG Plus 3TC for Prophylaxis of Mother-to-child Transmission of HIV Infection in Pregnant Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808973</a>	A1
29	NCT04991402	Obesogenic Origins of Maternal and Child Metabolic Health Involving Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991402</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
30	NCT05006170	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dolutegravir Dispersible Tablets in Young Children Living With HIV	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006170</a>	A4
31	NCT05044962	Kuwa Free! - Live Free!	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044962</a>	A1
32	NCT05069688	Dolutegravir Pharmacokinetics Among HIV/TB Coinfected Children Receiving Standard and High-dose Rifampicin	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069688</a>	A5
33	NCT05122767	Rifapentine and Isoniazid TB Preventive Therapy (3HP) for Children Taking Dolutegravir-based Antiretroviral Treatment (DOLPHIN KIDS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122767</a>	A5
34	NCT05154747	Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154747</a>	A1
35	NCT05373758	A Randomized Clinical Trial to Evaluate Solutions for the Management of Virologic Failure on TLD in Sub-Saharan Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373758</a>	A1
36	NCT05393193	Point-of-Care HIV Testing and Early Dolutegravir Use for Infants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393193</a>	A5
37	NCT05406583	A Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Neonates Exposed to HIV-1	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406583</a>	A1
38	NCT05426421	Tolerability of Lopinavir Versus Dolutegravir for Children and Adolescents Living With HIV	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426421</a>	A1
39	NCT05590325	Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Neonate	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05590325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05590325</a>	A1
<b>EU-CTR (ohne Studien, die auch bei clinicaltrials.gov gefunden wurden)</b>				
40	<u>2008-006158-16</u>	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>	A4
41	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>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
<b>WHO ICTRP</b> (ohne Studien, die auch bei <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> und/oder EU-CTR gefunden wurden)				
42	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a>	A1
43	CTRI/2018/06/014520	IMPAACT 2010, VESTED, 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520</a>	A2

**Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren**

#	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	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
3	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873</a>	A1
4	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>	A1
5	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>	A2

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
6	NCT02285114	Study To Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2- Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor (2-NRTI)-Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114</a>	A1
7	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>	A1
8	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
9	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165</a>	A5
10	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740</a>	A1
11	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
12	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>	A1
13	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690</a>	A1
14	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
15	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>	A5
16	NCT03819114	Pharmacokinetic Study to Evaluate Double-Dose Levonorgestrel Emergency Contraception in Combination	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819114</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
		With Efavirenz-Based Antiretroviral Therapy or Rifampicin-Containing Anti-Tuberculosis Therapy		
17	NCT03988452	Nucleosides And Darunavir/Dolutegravir In Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452</a>	A1
18	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>	A1
19	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>	A2
20	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
21	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
22	NCT04238767	Dolutegravir in Real Life in Lesotho	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767</a>	A5
23	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
24	NCT04487145	Dihydroartemisinin-Piperazine in the Context of Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145</a>	A5
25	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
26	NCT04738812	Determination of Adequate Tuberculosis Regimen in Patients Hospitalized With HIV-associated Severe Immune Suppression	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738812</a>	A2
27	NCT04746547	Pharmacokinetics of Twice or Once Daily DTG (50mg) in Children With HIV and TB	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746547</a>	A5
28	NCT04808973	DTG Plus 3TC for Prophylaxis of Mother-to-child Transmission of HIV Infection in Pregnant Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808973</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
29	NCT04991402	Obesogenic Origins of Maternal and Child Metabolic Health Involving Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991402</a>	A1
30	NCT05006170	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dolutegravir Dispersible Tablets in Young Children Living With HIV	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006170</a>	A4
31	NCT05044962	Kuwa Free! - Live Free!	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044962</a>	A1
32	NCT05069688	Dolutegravir Pharmacokinetics Among HIV/TB Coinfected Children Receiving Standard and High-dose Rifampicin	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069688</a>	A1
33	NCT05122767	Rifapentine and Isoniazid TB Preventive Therapy (3HP) for Children Taking Dolutegravir-based Antiretroviral Treatment (DOLPHIN KIDS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122767</a>	A5
34	NCT05154747	Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154747</a>	A1
35	NCT05373758	A Randomized Clinical Trial to Evaluate Solutions for the Management of Virologic Failure on TLD in Sub-Saharan Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373758</a>	A1
36	NCT05393193	Point-of-Care HIV Testing and Early Dolutegravir Use for Infants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393193</a>	A5
37	NCT05406583	A Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Neonates Exposed to HIV-1	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406583</a>	A1
38	NCT05426421	Tolerability of Lopinavir Versus Dolutegravir for Children and Adolescents Living With HIV	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426421</a>	A1
39	NCT05590325	Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Neonate	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05590325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05590325</a>	A1
<b>EU-CTR</b> (ohne Studien, die auch bei <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> gefunden wurden)				
40	<u>2008-006158-16</u>	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>	A4

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
41	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>	A1
<b>WHO ICTRP (ohne Studien, die auch bei clinicaltrials.gov und/oder EU-CTR gefunden wurden)</b>				
42	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a>	A1
43	CTRI/2018/06/014520	IMPAACT 2010, VESTED, 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520</a>	A2

**Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren**

#	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	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
3	NCT01536873	Dolutegravir Expanded Access Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536873</a>	A1
4	NCT02016924	Study Evaluating Pharmacokinetics (PK), Safety, and Efficacy of Cobicistat-boosted Atazanavir (ATV/co) or Cobicistat-boosted Darunavir (DRV/co) and	<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
		Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in HIV-1 Infected, Virologically Suppressed Pediatric Participants		
5	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>	A2
6	NCT02285114	Study To Evaluate Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (F/TAF) in Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infected Children and Adolescents Virologically Suppressed on a 2- Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor (2-NRTI)-Containing Regimen	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285114</a>	A5
7	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
8	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
9	NCT03194165	Population Pharmacokinetics of Antiretroviral in Children	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194165</a>	A5
10	NCT03327740	PRJ2203: Dolutegravir Post Authorization Safety Study (PASS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327740</a>	A1
11	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
12	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>	A4
13	NCT03602690	Evaluation of Third-line cART Regimen in Cambodia (3DICAM)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602690</a>	A2
14	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

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
15	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>	A5
16	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>	A2
17	NCT03988452	Nucleosides And Darunavir/Dolutegravir In Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988452</a>	A1
18	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
19	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>	A2
20	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
21	NCT04158713	Improving PRenancy Outcomes With PReVENTive Therapy in Africa-2 (IMPROVE-2)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158713</a>	A1
22	NCT04238767	Dolutegravir in Real Life in Lesotho	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238767</a>	A5
23	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>	A1
24	NCT04487145	Dihydroartemisinin-Piperaquine in the Context of Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487145</a>	A1
25	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
26	NCT04738812	Determination of Adequate Tuberculosis Regimen in Patients Hospitalized With HIV-associated Severe Immune Suppression	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738812</a>	A1

---

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

---

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
27	NCT04746547	Pharmacokinetics of Twice or Once Daily DTG (50mg) in Children With HIV and TB	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746547</a>	A5
28	NCT04808973	DTG Plus 3TC for Prophylaxis of Mother-to-child Transmission of HIV Infection in Pregnant Women	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808973</a>	A1
29	NCT04991402	Obesogenic Origins of Maternal and Child Metabolic Health Involving Dolutegravir	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04991402</a>	A1
30	NCT05006170	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dolutegravir Dispersible Tablets in Young Children Living With HIV	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05006170</a>	A4
31	NCT05044962	Kuwa Free! - Live Free!	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044962</a>	A1
32	NCT05069688	Dolutegravir Pharmacokinetics Among HIV/TB Coinfected Children Receiving Standard and High-dose Rifampicin	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069688</a>	A1
33	NCT05122767	Rifapentine and Isoniazid TB Preventive Therapy (3HP) for Children Taking Dolutegravir-based Antiretroviral Treatment (DOLPHIN KIDS)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05122767</a>	A5
34	NCT05154747	Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05154747</a>	A1
35	NCT05373758	A Randomized Clinical Trial to Evaluate Solutions for the Management of Virologic Failure on TLD in Sub-Saharan Africa	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373758</a>	A1
36	NCT05393193	Point-of-Care HIV Testing and Early Dolutegravir Use for Infants	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05393193</a>	A1
37	NCT05406583	A Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Dolutegravir in Neonates Exposed to HIV-1	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406583</a>	A1
38	NCT05426421	Tolerability of Lopinavir Versus Dolutegravir for Children and Adolescents Living With HIV	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426421</a>	A5
39	NCT05590325	Pharmacokinetics and Safety of Dolutegravir in Neonate	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05590325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05590325</a>	A1

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

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b> (ohne Studien, die auch bei clinicaltrials.gov gefunden wurden)				
40	<a href="#">2008-006158-16</a>	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>	A4
41	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>	A1
<b>WHO ICTRP</b> (ohne Studien, die auch bei clinicaltrials.gov und/oder EU-CTR gefunden wurden)				
42	ISRCTN22964075	Children with HIV in Africa – pharmacokinetics and acceptability of simple second-line antiretroviral regimens	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22964075</a>	A7
43	CTRI/2018/06/014520	IMPAACT 2010, VESTED, 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014520</a>	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*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 4-40 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 4-40 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Nicht zutreffend

Tabelle 4-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Nicht zutreffend.

**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.*

Nicht zutreffend

Tabelle 4-41 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**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:

---



---

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:

---



---

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:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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: endpunktübergreifend; 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:

---

---