Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabotegravir (Vocabria)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 4 A

Langwirksame antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 07.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **6**
Abkürzungsverzeichnis **7**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **9**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 10
4.2 Methodik 14
4.2.1 Fragestellung 14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 16
4.2.3 Informationsbeschaffung 21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 27
4.2.5.3 Meta-Analysen 28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 30
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 31
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 33
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 38
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 39
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 39
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 40
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 43
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 44
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 44
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 49
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 51

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 51
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 51
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 51
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 52
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 52
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 52
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 55
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 55
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 55
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 55
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 56
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 56
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 57
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 58
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 58
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 58
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 58
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 59
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 59
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 59
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 60
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 60
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 61
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 61
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 61
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 62
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 62
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 62
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 63
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 63
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 63
4.6 Referenzliste ... 64
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 67
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 72
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 74
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 79
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 95

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 98

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabotegravir (Vocabria) in Kombination mit Rilpivirin 11

Tabelle 4-2: Patientenpopulation für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie 16

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel 17

Tabelle 4-4: Patientenpopulation für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie 20

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 34

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 34

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 39

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 42

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 43

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 44

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 47

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 48

Tabelle 4 -18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 50

Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 50

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 52

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 53
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 53
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 53
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 54
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 56
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 56
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 57
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 57
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 59
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 60
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 62
Tabelle 4-32: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT 68
Tabelle 4-33: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT 69
Tabelle 4-34: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT 70
Tabelle 4-35: Suche in clinicaltrials.gov - RCT 72
Tabelle 4-36: Suche in EU-CTR - RCT 72
Tabelle 4-37: Suche in WHO ICTRP - RCT 73
Tabelle 4-38: Suchstrategie in CTIS nach RCT 73
Tabelle 4-39: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche 74
Tabelle 4-40: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 79
Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> 96
Tabelle 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 99

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	*Acquired Immune Deficiency Syndrome*
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ART	Antiretrovirale Therapie
CAB	Cabotegravir
CD4	*Cluster of Differentiation 4*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CTIS	*Clinical Trials Information System*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	*European Medicines Agency*
EMBASE	*Excerpta Medica Database*
EU-CTR	*European Union Clinical Trials Register*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
INI	Integrase-Inhibitor
ITT	*Intention to treat*
LA	Langwirksam (*Long-Acting*)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q2M	Alle zwei Monate
RNA	Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RPV	Rilpivirin

SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von einer Vocabria-Injektion (Wirkstoff Cabotegravir, CAB) in Kombination mit einer Rekambys-Injektion (Wirkstoff Rilpivirin, RPV) zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (1). Für erwachsene Patient*innen wurde bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-645) (2).

Im Beratungsgespräch vom 10. Juli 2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-110) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das langwirksame Therapieregime Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin (CAB + RPV) für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) festgelegt: 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 (3). Das Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus drei Phasen, die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden, von denen lediglich die kontinuierliche Erhaltungsphase, bestehend aus den zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von langwirksamen (*Long-Acting*, LA) CAB (CAB LA, 600 mg) und langwirksamen RPV (RPV LA, 900 mg) (Q2M), Bestandteil der Fragestellung ist (1).

Datenquellen

Der Zusatznutzen von CAB im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV gegenüber der zVT soll auf Basis der bestverfügbaren Evidenz nachgewiesen werden. Bestverfügbare Evidenz sind randomisierte kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT). Hierfür wurde am 20.12.2024 eine systematische bibliographische Literaturrecherche zum bewertenden Arzneimittel (zbAM) CAB im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV 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), *Clinical Trials Information System* (CTIS) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*; WHO) vorgenommen und 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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-

BA) ergänzt. Es wurde nach direkt vergleichenden RCT innerhalb der Zielpopulation von Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit gesucht und anhand der in Tabelle 4-1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Es wurde weder in der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern eine für die Nutzenbewertung relevante, direkt zur zVT vergleichende Studie mit dem zbAM Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Studien wurden anhand nachfolgender Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabotegravir (Vocabria) in Kombination mit Rilpivirin

Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg
Ein-/Ausschlusskriterium 1 (A1): Patientenpopulation
Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.
Ein-/Ausschlusskriterium 2 (A2): Intervention
Langwirksames Cabotegravir in Kombination mit langwirksamen Rilpivirin.
Ein-/Ausschlusskriterium 3 (A3): Vergleichstherapie
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.
Ein-/Ausschlusskriterium 4 (A4): Endpunkte
Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen werden berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit
Ein-/Ausschlusskriterium 5 (A5): Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ein-/Ausschlusskriterium 6 (A6): Publikationstyp
Vollpublikationen, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend der CONSORT-Kriterien
Ein-/Ausschlusskriterium 7 (A7): Studiendauer
Keine Einschränkung
Ein-/Ausschlusskriterium 8 (A8): Studienstatus
Studien, für die Ergebnisse vollständig vorliegen
Ein-/Ausschlusskriterium 9 (A9): Sprache
Deutsch oder Englisch
CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Ergebnisse der Informationsbeschaffung: Abschnitt 4.3.1.1

Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden; vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung von Cabotegravir im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV für Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, liegt nicht vor.

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

Da keine Studie identifiziert wurde, die die Kriterien einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV 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 Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt, können keine Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Wie bei der Zielpopulation der Jugendlichen im vorliegenden Anwendungsgebiet üblich, wird die Zulassungserweiterung von Vocabria in Kombination mit Rekambys durch die einarmige Studie IMPAACT 2017 (MOCHA-Studie) unterstützt. Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2017 bestätigen die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit des

Therapieregimes CAB + RPV für die Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (4-7).

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. Die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2017 können daher nicht zur Darstellung und Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Da keine direkt vergleichenden Studien für Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV gegenüber der zVT identifiziert wurden, wird keine Anerkennung eines Zusatznutzens 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.

Zielsetzung

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Beurteilung des Zusatznutzens von einer Cabotegravir-Injektion in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst laut Anwendungsgebiet Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (1).

Intervention

Für die Zielpopulation der Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg steht Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV zur Verfügung. Die Behandlung einer HIV-1 Infektion mit dem Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus bis zu drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden:

- einer **optionalen oralen Einleitungsphase** mit täglicher Einnahme von 30 mg CAB oral in Kombination mit 25 mg RPV oral über etwa einen Monat (mindestens 28 Tage)

- einer **Initiierungsphase**, beginnend am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) sowie aus der

- anschließenden **kontinuierlichen Erhaltungsphase**, bestehend aus intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) alle zwei Monate.

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von CAB LA und RPV LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit CAB und RPV (tägliche Einnahme von 30 mg CAB oral und 25 mg RPV oral) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionstermin zu überbrücken.

Sollte die orale Überbrückungstherapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen (1, 8).

Die Erhaltungsphase kann in einem monatlichen Intervall oder alle zwei Monate stattfinden. Bei monatlicher Gabe beträgt die Dosis CAB 400 mg, während bei der Gabe alle zwei Monate eine Dosis von 600 mg CAB vorgesehen ist. In Deutschland wird Cabotegravir (Vocabria) ausschließlich als 30 mg-Filmtablette und als 600 mg-Depot-Injektionssuspension vertrieben. Für die Erhaltungsphase ist in Deutschland damit ausschließlich die 600 mg Injektion von CAB verfügbar (1).

Bestandteil der Fragestellung ist lediglich die kontinuierliche Erhaltungsphase, bestehend aus den zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) (Q2M). In dem vorliegenden Dossier wird daher lediglich die Erhaltungstherapie berücksichtigt, während die Initialphasen des Regimes (optionale orale Lead-In-Phase/orale *Bridging-Phase*) nicht Bestandteil der Nutzenbewertung sind (9).

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA am 10.07.2024 in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-110) die in Tabelle 4-2 beschriebene zVT

für Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB +RPV bestimmt (3). Dieser Festlegung wird gefolgt.

Tabelle 4-2: Patientenpopulation für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.	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; RNA: Ribonukleinsäure; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt oder im Anwendungsgebiet allgemein anerkannten Surrogatparameter (z. B. virologisches Ansprechen, $CD4^+$-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) (10).

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen (11).

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 gesucht. Es sind nur diejenigen Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber kein Ausschlusskriterium erfüllen.

Die Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Studien hierfür sind in Tabelle 4-3 definiert.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg
Ein-/Ausschlusskriterium 1 (A1): Patientenpopulation
Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.
Ein-/Ausschlusskriterium 2 (A2): Intervention
Langwirksames Cabotegravir in Kombination mit langwirksamen Rilpivirin.
Ein-/Ausschlusskriterium 3 (A3): Vergleichstherapie
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.

Ein-/Ausschlusskriterium 4 (A4): Endpunkte
Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt in einer der folgenden Nutzendimensionen werden berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit
Ein-/Ausschlusskriterium 5 (A5): Studientyp
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ein-/Ausschlusskriterium 6 (A6): Publikationstyp
Vollpublikationen, Registereintrag oder Studienbericht. Enthält Primärdaten entsprechend der CONSORT-Kriterien
Ein-/Ausschlusskriterium 7 (A7): Studiendauer
Keine Einschränkung
Ein-/Ausschlusskriterium 8 (A8): Studienstatus
Studien, für die Ergebnisse vollständig vorliegen
Ein-/Ausschlusskriterium 9 (A9): Sprache
Deutsch oder Englisch
CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Begründung für die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientenpopulation:

Die für das Dossier relevante Patientenpopulation umfasst laut Anwendungsgebiet therapieerfahrene Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (1).

Intervention:

Die Behandlung einer HIV-1 Infektion mit dem Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus bis zu drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden:

- einer **optionalen oralen Einleitungsphase** mit täglicher Einnahme von 30 mg CAB oral in Kombination mit 25 mg RPV oral über etwa einen Monat (mindestens 28 Tage)

- einer **Initiierungsphase**, beginnend am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) sowie aus der

- anschließenden **kontinuierlichen Erhaltungsphase**, bestehend aus intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) alle zwei Monate.

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von CAB LA und RPV LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit CAB und RPV (tägliche Einnahme von 30 mg CAB oral und 25 mg RPV oral) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionstermin zu überbrücken.

Sollte die orale Überbrückungstherapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen (1, 8).

Die Erhaltungsphase kann in einem monatlichen Intervall oder alle zwei Monate stattfinden. Bei monatlicher Gabe beträgt die Dosis CAB 400 mg, während bei der Gabe alle zwei Monate eine Dosis von 600 mg CAB vorgesehen ist. In Deutschland wird Cabotegravir (Vocabria) ausschließlich als 30 mg-Filmtablette und als 600 mg-Depot-Injektionssuspension vertrieben. Für die Erhaltungsphase ist in Deutschland damit ausschließlich die 600 mg Injektion von CAB verfügbar (1).

Bestandteil der Fragestellung ist lediglich die kontinuierliche Erhaltungsphase, bestehend aus den zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) (Q2M). In dem vorliegenden Dossier wird daher lediglich die Erhaltungstherapie berücksichtigt, während die Initialphasen des Regimes (optionale orale Lead-In-Phase/orale *Bridging-Phase*) nicht Bestandteil der Nutzenbewertung sind (9).

Vergleichstherapie:

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA am 10.07.2024 in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2024-B-110) die in Tabelle 4-4 beschriebene zVT für Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV bestimmt (3). Dieser Festlegung wird gefolgt.

Tabelle 4-4: Patientenpopulation für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Therapieerfahrene Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.	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; RNA: Ribonukleinsäure; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	

Endpunkte:

Für die Bewertung des Zusatznutzens müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt oder im Anwendungsgebiet allgemein anerkannten Surrogatparameter (z. B. virologisches Ansprechen, $CD4^+$-Zellzahl) in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorliegen. Dies ergibt sich aus § 5 Abs. 2 Satz 3 der AM-NutzenV (10).

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

Studientypen:

Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs werden im Rahmen von Therapiestudien dem höchsten Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung gemäß 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der VerfO des G-BA (11)). Im Sinne der bestverfügbaren Evidenz werden daher ausschließlich RCT berücksichtigt. Dies entspricht den Vorgaben der Dossiervorlage. Studien, die keine RCT sind, werden ausgeschlossen.

Publikationstyp:

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen bzw. klinischen Studienberichten als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden ggfs. als Quellen einbezogen, sofern sie (zusätzliche) Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern. Berücksichtigt werden Publikationen, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem

Studienregister, nicht jedoch Konferenzberichte, Abstracts und Errata. Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers (Version 7.0) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (12).

Studiendauer:

Es erfolgt keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer.

Studienstatus:

Es werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine vollständigen Ergebnisse vorliegen, werden ausgeschlossen, da für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eine ausreichende Datenverfügbarkeit erforderlich ist.

Sprache:

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 20.12.2024 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die Suche in MEDLINE erfolgte über die Suchoberfläche der Public Medicine Datenbank (PubMed), die Suche in EMBASE erfolgte über die Suchoberfläche Elsevier EMBASE und die Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte über die Suchoberfläche Cochrane Library. Die Suchstrategien wurden jeweils an die Syntax der einzelnen Datenbanken angepasst. In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde zusätzlich der validierte RCT-Filter nach Wong (13) für die Suche nach RCT angewendet. Weitere Einschränkungen erfolgten nicht.

Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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/arzneimittel-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.

Am 20.12.2024 erfolgte eine Recherche in Studienregistern zur Identifikation abgeschlossener, abgebrochener und laufender Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- Clinical Trials Information System (CTIS)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO (WHO ICTRP)

Die detaillierte Suchstrategien pro Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Zusätzlich wurde auch das Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS; https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu bereits identifizierten Studien durchsucht.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. 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

[1] 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

Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern durchgeführt, um gezielt Informationen zu bereits identifizierten Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet zu finden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Treffer 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. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel und Abstract 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; falls notwendig wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Dasselbe Vorgehen wurde für die Treffer aus den Studienregistern angewendet. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

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

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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[5] 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

[5] 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.

Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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[7, 5] 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

[6] 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.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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)[10] und Rücker (2012)[11] 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[12].

[8] 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.
[9] 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.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

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

[13] 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.
[14] 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
[15] 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 4-5: 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 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend, da keine RCT zu Cabotegravir im vorliegenden AWG für die hier relevante Zielpopulation durchgeführt wurde.

In Tabelle 4-5 ist der Studienstatus zum 20.12.2024 angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.

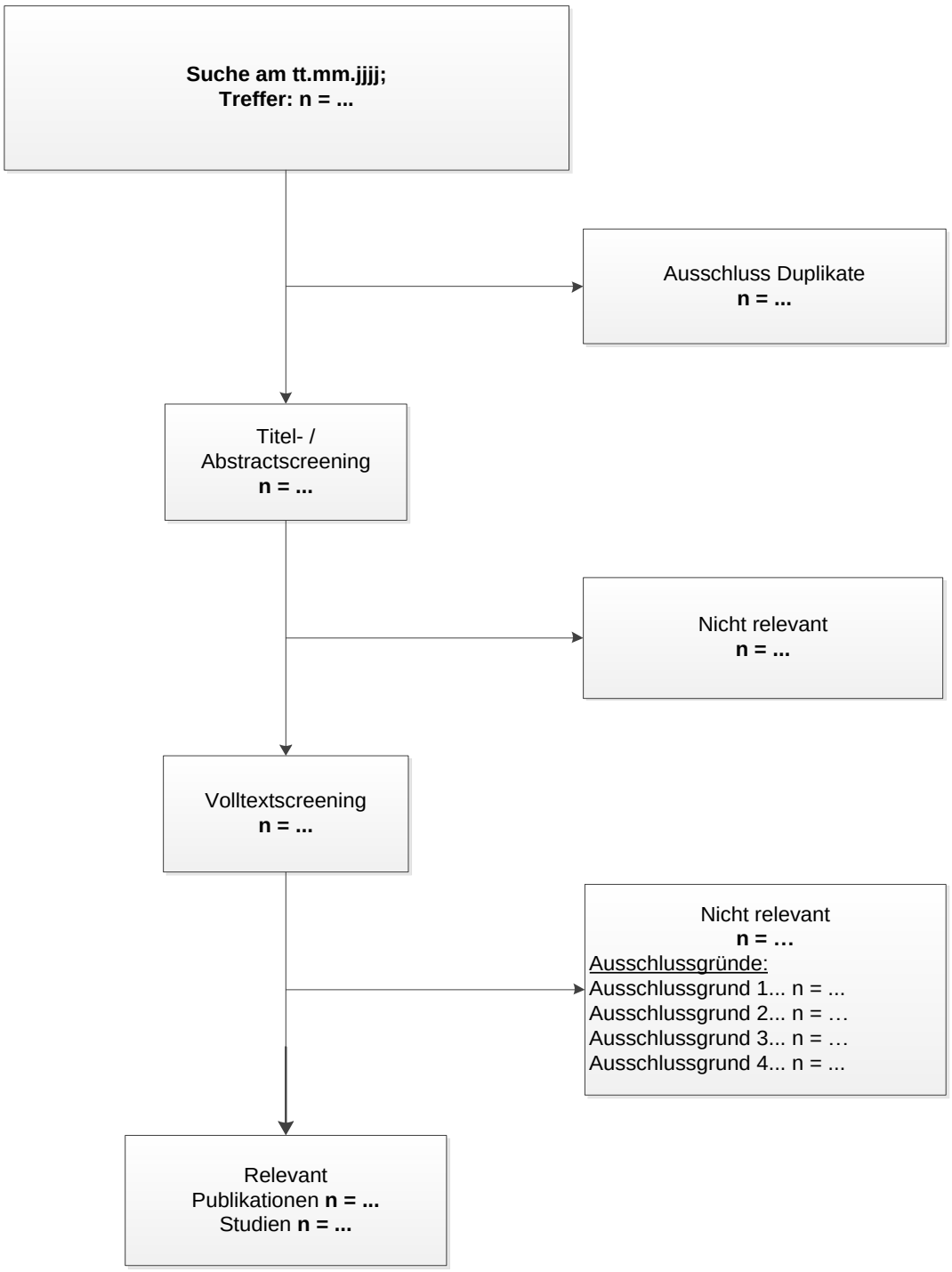

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

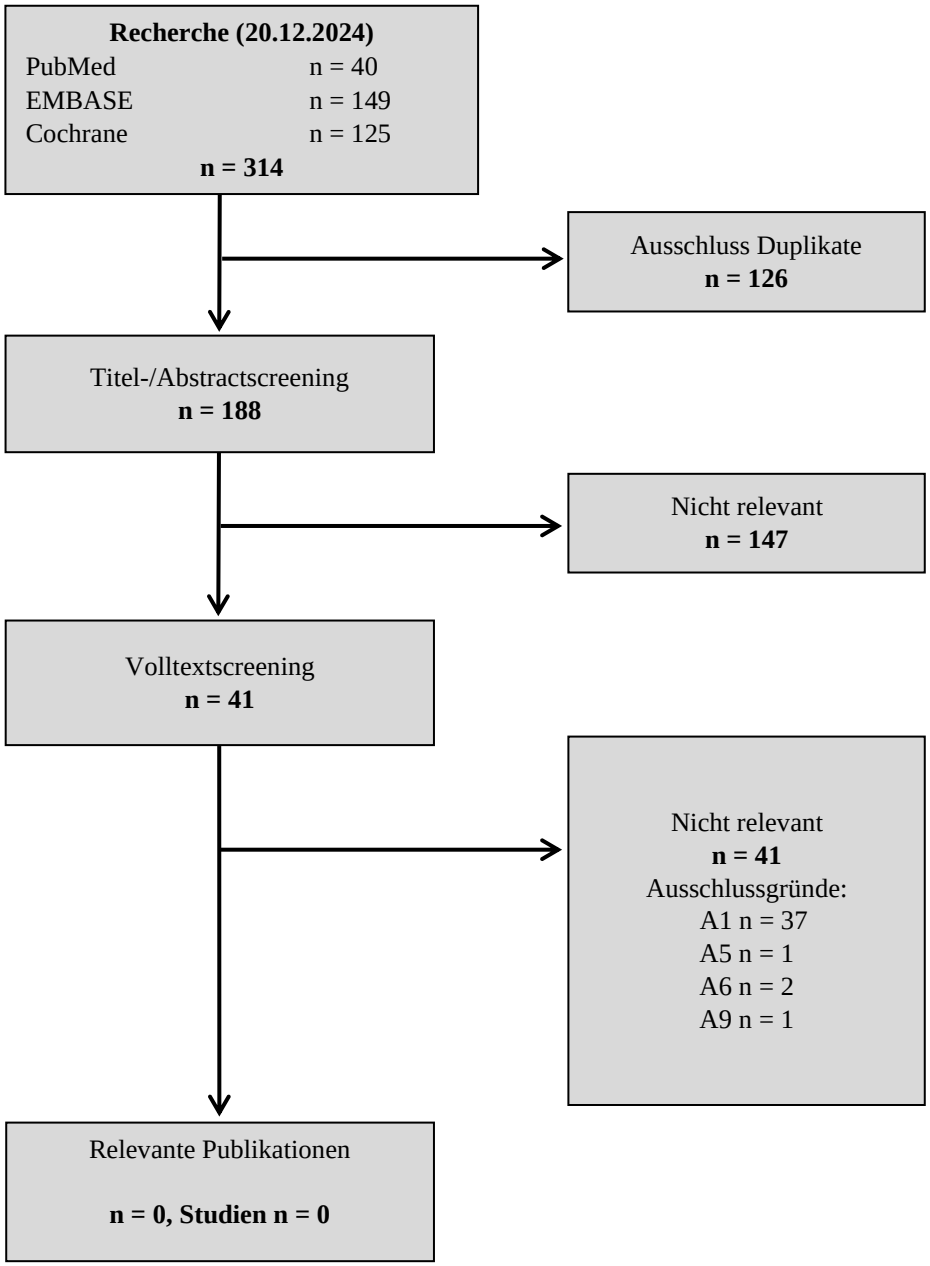

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde zuletzt am 20.12.2024 unter Einsatz der in Anhang 4-A aufgeführten Suchstrategien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche wurde mit den in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Suchkriterien vorgenommen. Insgesamt ergaben diese Suchabfragen 314 Treffer. Davon wurden 126 als Duplikate ausgeschlossen. Im folgenden Screening nach Titel und Abstract wurde die Relevanz der verbleibenden 188 Publikationen für die Nutzenbewertung geprüft. Für die Selektion wurden die in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) aufgeführten vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien angewandt. Der Ablauf der

Recherche ist in einem Flussdiagramm dargestellt (siehe Abbildung 2), die im Volltext bewerteten und ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C mit Ausschlussgrund aufgelistet. Es konnte keine 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 4-5) 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.

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, CTIS, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 163 Treffer identifiziert. Nach dem Entfernen von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D 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.

Tabelle 4-7: 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[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine	–	–	–	–
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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.

20.12.2024

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 4-8) 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 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 *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.*

20.12.2024

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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
Keine	–	–	–	–	–	–
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine	–	–	–	–	–	–

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.						

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.				

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, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.

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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.							

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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.					

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 ≥ 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 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.	

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 4-16: 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
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.						

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 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.	

Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.

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, da keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

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. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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 -18 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 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 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert wurden.						

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, da keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert wurde.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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 4-21: 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>
Nicht zutreffend.					

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 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

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 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
Nicht zutreffend.	

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.

4.3.2.2.2 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 4-25: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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 Vocabria (CAB) im langwirksamen Therapieregime CAP + RPV im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde durch Ergebnisse der Studie IMPAACT 2017 (MOCHA-Studie) unterstützt. IMPAACT 2017 ist eine multizentrische, unverblindete, nicht-vergleichende / einarmige Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von oralem und injizierbarem CAB LA und RPV LA bei virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion. Es liegen zwei klinische Studienberichte vor, die jedoch keine vergleichenden Daten für Cabotegravir im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV enthalten (4, 5). Die Studie ist somit formal für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Cabotegravir-Injektion in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen

antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, wurden keine Studien zu Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV und vergleichend zur benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daher wird kein Zusatznutzen beansprucht (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

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 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; RNA: Ribonukleinsäure; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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[20]) 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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
2. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cabotegravir (HIV-1-Infektion, Kombination mit Rilpivirin). 21. Oktober 2021. Verfügbar unter: https://www.g-

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

ba.de/downloads/39-261-5067/2021-10-21_AM-RL-XII_Cabotegravir_D-645_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
3. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2024-B-110 - Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung einer HIV-Infektion bei immunsuppremierten Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (24. Juli 2024). 2024.
4. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Full Cohort 1 and 2 Week 24 Report. 2023.
5. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Week 48 Report. 2024.
6. Lowenthal ED, Chapman J, Ohrenschall R, Calabrese K, Baltrusaitis K, Heckman B, et al. Acceptability and tolerability of long-acting injectable cabotegravir or rilpivirine in the first cohort of virologically suppressed adolescents living with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a secondary analysis of a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative dose-finding study. Lancet HIV. 2024;11(4):e222-e32.
7. Gaur AH, Capparelli EV, Calabrese K, Baltrusaitis K, Marzinke MA, McCoig C, et al. Safety and pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir or long-acting injectable rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative, dose-finding study. Lancet HIV. 2024;11(4):e211-e21.
8. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
9. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-186 Cabotegravir/ Rilpivirin zur Behandlung der HIV-1 Infektion (19. Februar 2020). 2020.
10. Bundesministerium der Justiz (BMJ) und Bundesamt für Justiz (BfJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. 2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
11. 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 19. September 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1 in Kraft getreten am 3. Januar 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/. Zugriffsdatum: 06.01.2025.

13. Wong SS, 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):451-5.

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

[21] 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 4-32: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	20.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	cabotegravir*	627
2	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK744" OR "GSK 744"	638
3	"1051375-10-0"	0
4	"vocabria"	7
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	640
6	Rilpivirin*	1.217
7	Rilpivirine[MeSH Terms]	650
8	TMC278 OR "TMC 278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R278474"	1.220
9	"500287-72-9"	633
10	"rekambys"	1
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1.223
12	#5 AND #11	319
13	HIV[MeSH Terms] OR HIV Infection[MeSH Terms]	362.277
14	HIV[Title/Abstract] OR HIV-1[Title/Abstract] OR HIV1[Title/Abstract]	374.155
15	human[Title/Abstract] AND (("immun*"[Title/Abstract] AND "defic*"[Title/Abstract]) OR "immunodefic*"[Title/Abstract] OR "immunodef*"[Title/Abstract]) AND virus[Title/Abstract]	108.257
16	Acquired Immunodeficiency Syndrome[MeSH Terms]	79.448
17	AIDS[Title/Abstract] OR "acquired immunodeficiency syndrome"[Title/Abstract] OR (acquir*[Title/Abstract] AND immun*[Title/Abstract] AND syndrom*[Title/Abstract])	188.418
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	532.183
19	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomised[Title/Abstract] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	1.164.132
20	#12 AND #18 AND #19	**40**

Tabelle 4-33: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE - RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	20.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	cabotegravir* OR 'cabotegravir'	1.542
2	GSK1265744* OR 'GSK 1265744* ' OR 'GSK-1265744* ' OR GSK744 OR 'GSK744 ' OR 'GSK 744 '	120
3	'1051375-10-0':rn	1.201
4	'vocabria'	20
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1.562
6	rilpivirin* OR 'rilpivirine'	4.466
7	TMC278 OR 'TMC 278' OR 'TMC-278' OR R278474 OR 'R278474' OR 'R278474'	295
8	'500287-72-9':rn	3.376
9	'rekambys'	10
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	4.469
11	#5 AND #10	850
12	'dolutegravir plus rilpivirine'	244
13	#11 OR #12	1.057
14	'hiv'/exp OR 'hiv infection'/exp	959.971
15	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	486.174
16	(human NEXT/1 immun* NEXT/1 virus):ti,ab,kw	113.887
17	'acquired immunodeficiency syndrome'/exp	585.450
18	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)	235.495
19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1.107.322
20	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	2.440.984
21	placebo*	560.707
22	#20 OR #21	2.444.616
23	#13 AND #19 AND #22	**149**

Tabelle 4-34: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	20.12.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	cabotegravir*	187
2	GSK1265744* OR 'GSK 1265744* ' OR 'GSK-1265744* ' OR GSK744 OR 'GSK744 ' OR 'GSK 744 '	56
3	*1051375*	39
4	'vocabria'	1
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	259
6	rilpivirin*	413
7	TMC278 OR 'TMC 278' OR 'TMC-278' OR R278474 OR 'R278474' OR 'R278474'	55
8	*500287*	31
9	'rekambys'	1
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	439
11	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	4.283
12	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	18.123
13	HIV:ti,ab,kw OR HIV-1:ti,ab,kw OR HIV1:ti,ab,kw	32.940
14	human:ti,ab,kw NEXT/1 immun*:ti,ab,kw NEXT/1 virus:ti,ab,kw	14.397
15	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	2.500
16	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)	14.737
17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	40.618
18	#5 AND #10 AND #17	**125**

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:

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

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

Tabelle 4-35: Suche in clinicaltrials.gov - RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov; Eingabeoberfläche Standard
Datum der Suche	20.12.2024
Suchstrategie	(cabotegravir OR CAB OR "GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR"GSK-744") AND (rilpivirine OR TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")
Treffer	59

Tabelle 4-36: Suche in EU-CTR - RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search; Eingabeoberfläche Standard
Datum der Suche	20.12.2024
Suchstrategie	(cabotegravir OR "GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR "GSK744") AND (rilpivirine OR TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474")
Treffer	9

Tabelle 4-37: Suche in WHO ICTRP - RCT

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int; Eingabeoberfläche: Standard
Datum der Suche #	20.12.2024
Suchstrategie	Suche 1: cabotegravir AND rilpivirine Suche 2: carla Suche 3: GSK744 AND TMC278 Suche 4: GSK1265744 AND TMC278 Suche 5: GSK1265744 AND R278474
Treffer	89

Tabelle 4-38: Suchstrategie in CTIS nach RCT

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/; Eingabeoberfläche: Basic criteria
Datum der Suche	20.12.2024
Suchstrategie	Suche 1: cabotegravir AND rilpivirine Suche 2: cabotegravir Suche 3: CAB + RPV
Treffer	6

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

Tabelle 4-39: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche

#	Quelle	Ausschluss-grund
1	F. Bernice, C. Kilcrease. Novel and Investigational HIV Therapies for Treatment and Prevention: Focus on Cabotegravir, Islatravir, and Lenacapavir. Current Infectious Disease Reports. 2022;24(7):89-96.	A1
2	K. M. Brooks, E. M. Sherman, E. F. Egelund, A. Brotherton, S. Durham, M. E. Badowski, et al. Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is the Best Yet to Come? Pharmacotherapy. 2019;39(5):576-598.	A1
3	R. Calin, S. Landowski, M. A. Valantin, R. Tubiana, R. Palich, R. Agher, et al. Efficacy of intermittent short cycles of integrase inhibitor-based maintenance ART in virologically suppressed HIV patients. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2020;75(5):1321-1323.	A1
4	V. Chounta, S. J. Snedecor, S. Wu, N. Van de Velde. Indirect comparison of 48-week efficacy and safety of long-acting cabotegravir and rilpivirine maintenance every 8 weeks with daily oral standard of care antiretroviral therapy in participants with virologically suppressed HIV-1-infection. BMC Infectious Diseases. 2022;22(1).	A1
5	V. Chounta, E. Bernal, J. Lombaard, H. P. Katner, S. Walmsley, D. Dorey, et al. Patient-reported outcomes on long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: flair 96-week results. Open forum infectious diseases. 2020;7(SUPPL 1):S548.	A1
6	R. D'Amico, C. Orkin, E. Bernal Morell, D. Tan, H. Katner, Y. Singh, et al. Safety and efficacy of cabotegravir + rilpivirine long-acting with and without oral lead-in: FLAIR Week 124 results. Journal of the International AIDS Society. 2020;23(SUPPL 7).	A1
7	R. D'Amico, C. Orkin, E. B. Morell, D. H. S. Tan, H. Katner, Y. Singh, et al. Safety and Efficacy of Cabotegravir + Rilpivirine Long-Acting with and Without Oral Lead-In: FLAIR Week 124 Results. Infection and chemotherapy. 2020;52:283-285.	A1

#	Quelle	Ausschluss-grund
8	R. D'Amico, P. Benn, S. Thiagarajah, S. L. Ford, E. Birmingham, O. R. Upadhyay, et al. Efficacy and Safety of Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine in Participants with HIV/HCV Co-infection: ATLAS-2M 48-Week Results. Open forum infectious diseases. 2021;8(SUPPL 1):S508-S509.	A1
9	P. De Los Rios, P. Patel, J. Huang, C. Harrington, R. D'Amico, S. Thiagarajah, et al. Safety profile of cabotegravir + rilpivirine during oral lead-in and through long-acting therapy: Pooled analysis of the phase 3 FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M studies. HIV medicine. 2021;22(SUPPL 3):131.	A1
10	P. De Los Rios, P. Patel, J. Huang, C. Harrington, R. D'Amico, S. Thiagarajah, et al. Safety profile of cabotegravir + rilpivirine during oral lead-in and through long-acting therapy: Pooled analysis of the phase 3 FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M studies. Infection and chemotherapy. 2022;54:S304-S305.	A1
11	S. De Wit, A. Rami, F. Bonnet, R. DeMoor, G. Bontempo, C. Latham, et al. CARISEL A Hybrid III Implementation Effectiveness Study of implementation of Cabotegravir plus Rilpivirine Long Acting (CAB+RPV LA) in EU Health Care Settings Key Clinical and Implementation Outcomes by Implementation Arm. Open forum infectious diseases. 2022;9:S62.	A1
12	E. Elliot, J. Polli, P. Patel, L. Garside, R. Grove, V. Barnett, et al. Efficacy and safety outcomes by BMI category over 48 weeks in phase 3/3B cabotegravir and rilpivirine long-acting trials. Infection and chemotherapy. 2022;54:S308-S309.	A1
13	C. Flexner, A. Owen, M. Siccardi, S. Swindells. Long-acting drugs and formulations for the treatment and prevention of HIV infection. International Journal of Antimicrobial Agents. 2021;57(1).	A1
14	C. Foster, S. Ayers, S. Fidler. Antiretroviral adherence for adolescents growing up with HIV: understanding real life, drug delivery and forgiveness. Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2020;7.	A6
15	K. M. Gibas, S. G. Kelly, J. R. Arribas, P. Cahn, C. Orkin, E. S. Daar, et al. Two-drug regimens for HIV treatment. The Lancet HIV. 2022;9(12):e868-e883.	A1
16	C. A. Gutner, L. Hocqueloux, C. Jonsson-Oldenbüttel, L. Vandekerckhove, B. J. van Welzen, L. Slama, et al. Implementation of long-acting cabotegravir and rilpivirine: primary results from the perspective of staff study participants in the Cabotegravir And Rilpivirine Implementation Study in European Locations. J Int AIDS Soc. 2024;27(7):e26243.	A1
17	H. Jaeger, E. Overton, G. Richmond, G. Rizzardini, J. F. Andrade-Villanueva, R. Mngqibisa, et al. Week 96 efficacy and safety of cabotegravir + rilpivirine every 2 months in ATLAS-2M Phase IIIb study. HIV medicine. 2021;22(SUPPL 2):8-9.	A1
18	C. Jonsson-Oldenbüttel, J. Ghosn, M. van der Valk, E. Florence, F. Vera, S. De Wit, et al. Safety and Effectiveness From the Cabotegravir and Rilpivirine Implementation Study in European Locations Study: Phase 3b Hybrid Type III Implementation Study	A1

#	Quelle	Ausschluss-grund
	Integrating Cabotegravir + Rilpivirine Long-Acting Into European Clinical Settings. J Acquir Immune Defic Syndr. 2024;96(5):472-480.	
19	D. Kerrigan, A. Mantsios, D. Margolis, M. Murray. Experiences with long-acting injectable ART: a qualitative study among people living with HIV participating in a phase II study of cabotegravir+ rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain. Journal of the International AIDS Society. 2016;19:81.	A1
20	N. Mbhele, B. Chimukangara, M. Gordon. HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: a review of current drugs, recent advances and drug resistance. International Journal of Antimicrobial Agents. 2021;57(5).	A6
21	M. Murray, A. Antela, A. Mills, V. Chounta, J. Huang, H. Jaeger, et al. Patient views on long acting HIV treatment: cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy (ATLAS 48 week results). Journal of the International AIDS Society. 2019;22.	A1
22	M. Murray, F. Pulido, A. Mills, M. Ramgopal, R. LeBlanc, H. Jaeger, et al. Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study. HIV Research and Clinical Practice. 2019;20(4-5):111-122.	A1
23	Oka, S., et al., Asian participants' experience in phase 3/3b studies of long-acting cabotegravir and rilpivirine: Efficacy, safety, pharmacokinetic, and virological outcomes through week 96. HIV Med, 2024. 25(3): p. 381-390.	A1
24	S. Oka, V. Holohan, T. Shirasaka, J. Y. Choi, Y. S. Kim, N. Chama, et al. Asian Phase 3/3b Experience With Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine: efficacy, Safety, and Virologic Outcomes Through Week 96. Infection and chemotherapy. 2022;54:275.	A1
25	C. Orkin, K. Arasteh, M. G. Hernandez-Mora, V. Pokrovsky, E. T. Overton, P. M. Girard, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: flair week 48 results. Topics in antiviral medicine. 2019;27(SUPPL 1):52s-53s.	A1
26	C. Orkin, S. Oka, P. Philibert, C. Brinson, A. C. Bassa, D. Gusev, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. HIV medicine. 2020;21(SUPPL 4):14.	A1
27	A. O. Otto, C. G. Rivera, J. D. Zeuli, Z. Temesgen. Hepatotoxicity of contemporary antiretroviral drugs: A review and evaluation of published clinical data. Cells. 2021;10(5).	A1
28	R. P. Quercia, E. T. Overton, P. D. Benn, Y. Wang, K. J. Hudson, V. Chounta, et al. ATLAS-2M subanalysis based on prior injection exposure: efficacy, ISRs, and preference of cabotegravir + rilpivirine every 2 months. HIV medicine. 2020;21(SUPPL 4):26-27.	A1
29	R. Quercia, C. Orkin, R. D'Amico, J. Mrus, S. Wu, A. Cutrell, et al. Outcomes for women in phase 3 trials of long-acting cabotegravir+rilpivirine: Pooled ATLAS and FLAIR week 48 results. HIV medicine. 2019;20:3.	A1

#	Quelle	Ausschluss-grund
30	S. J. Snedecor, M. D. Schroeder, J. Scherzer, N. Van De Velde. Indirect comparison of 96-week efficacy and safety of cabotegravir + rilpivirine long-acting every 2 months versus dolutegravir/ abaca-vir/ lamivudine in suppressed HIV-1 infected participants. HIV medicine. 2021;22(SUPPL 3):119.	A1
31	S. J. Snedecor, M. Schroeder, N. Van De Velde. Indirect Treatment Comparison of 48-Week Efficacy and Safety of Cabotegravir + Rilpivirine Long-Acting Every 2 Months to Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Suppressed HIV-1 Infected Participants. Open forum infectious diseases. 2021;8(SUPPL 1):S529.	A1
32	W. R. Spreen, D. A. Margolis, J. C. Pottage. Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention. Current Opinion in HIV and AIDS. 2013;8(6):565-571.	A1
33	S. Swindells, T. Lutz, L. Van Zyl, N. Porteiro, P. Benn, J. Huang, et al. Cabotegravir + rilpivirine long-acting as HIV-1 maintenance therapy: ATLAS Week 96 results. Journal of the International AIDS Society. 2020;23(SUPPL 7).	A1
34	S. Swindells, T. Lutz, L. Van Zyl, N. Porteiro, M. Stoll, E. Mitha, et al. Week 96 extension results of a Phase 3 study evaluating long-acting cabotegravir with rilpivirine for HIV-1 treatment. AIDS (London, England). 2022;36(2):185-194.	A1
35	P. Teichner, S. Wu, F. Zhang, D. Dorey, R. D'Amico, S. Griffith, et al. Long-term patient adherence and management of treatment interruptions with long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for maintenance therapy in phase IIB/III studies. Open forum infectious diseases. 2020;7(SUPPL 1):S544.	A1
36	P. Teichner, A. Cutrell, R. D'Amico, D. Dorey, S. Griffith, C. M. Harrington, et al. Patient adherence to long-acting injectable Cabotegravir + Rilpivirine through 48 weeks of maintenance therapy in the phase 3 ATLAS and FLAIR studies. Open forum infectious diseases. 2019;6:S20.	A1
37	P. Thoueille, S. Alves Saldanha, F. Schaller, A. Munting, M. Cavassini, D. Braun, et al. Real-Life Therapeutic Concentration Monitoring of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine: Preliminary Results of an Ongoing Prospective Observational Study in Switzerland. Pharmaceutics. 2022;14(8).	A5
38	I. C. M. Valencia, D. R. Sarmiento, K. Estrada-Orozco. Effectiveness and safety of antiretrovirals for switch therapy in human immunodeficiency virus. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2021;73(3).	A9
39	T. Whitfield, A. Torkington, C. van Halsema. Profile of cabotegravir and its potential in the treatment and prevention of HIV-1 infection: Evidence to date. HIV/AIDS - Research and Palliative Care. 2016;8:157-164.	A1
40	M. B. Wohlfeiler, L. Brunet, Q. Cochran, J. S. Fusco, R. K. Hsu, G. P. Fusco. Improving Adherence to the Target Window for Cabotegravir + Rilpivirine Long-Acting Injections Through the CHORUS™ App and Web Portal: A Cluster Randomized Trial. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2024;23:23259582241245223.	A1

#	Quelle	Ausschluss-grund
41	J. D. Zeuli, C. G. Rivera, B. L. Smith, A. Otto, Z. Temesgen. Cabotegravir: a novel HIV integrase inhibitor combined with rilpivirine as the first long-acting injectable program for the treatment of HIV infection. Drugs of Today. 2022;58(12):555-576.	A1

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

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-40: Liste der in den Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov				
1.	NCT01467531	V. Healthcare Vii. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects. 2011	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01467531	A5
2.	NCT01593046	V. Healthcare Vii. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01593046	A1
3.	NCT01641809	V. Healthcare Vii. Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine. 2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01641809	A1
4.	NCT02120352	V. Healthcare Vii. A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects. 2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02120352	A1
5.	NCT02799264	V. Healthcare Vii. A Study to Evaluate the Effect of High Fat Meal on Cabotegravir. 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02799264	A1
6.	NCT02938520	V. Healthcare Vii. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02938520	A1

		Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants. 2016		
7.	NCT02951052	V. Healthcare Vii. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults. 2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951052	A1
8.	NCT03299049	V. Healthcare Vii. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults. 2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03299049	A1
9.	NCT03497676	Allergy National Institute of, Diseases Infectious. More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03497676	A5
10.	NCT03635788	Allergy National Institute of, Diseases Infectious. The LATITUDE Study: Long-Acting Therapy to Improve Treatment SUccess in Daily LifE. 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03635788	A1
11.	NCT03639311	V. Healthcare Vii. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) Plus LA Rilpivirine (RPV), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Participants From the LATTE Study. 2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639311	A5
12.	NCT03847376	U. C. Janssen Sciences Ireland. Pre-Approval Access to Rilpivirine Long Acting (RPV LA) Injectable Suspension for the Treatment of a Participant With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infection.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03847376	A5
13.	NCT04001803	V. Healthcare Vii. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US). 2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04001803	A1
14.	NCT04371380	V. Healthcare Vii. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04371380	A1
15.	NCT04399551	V. Healthcare Vii. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04399551	A5
16.	NCT04542070	V. Healthcare Vii. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed. 2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04542070	A1
17.	NCT04863261	Epividian. Cabenuva Injection Tracking in CHORUS. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04863261	A4
18.	NCT04973254	Center Boston Medical. Improving Treatment and Retention Adherence in Nontraditional Settings. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973254	A1

19.	NCT04979728	Denver University of Colorado. HIV Outpatient Monitoring Evaluation Through Self-collection of Dried Blood Spots. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04979728	A1
20.	NCT04982445	V. Healthcare Vii. Study Using CABENUVA™ for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1, Administered in Infusion Centers (IC) or Alternate Sites of Administration (ASA) in the United States (U.S.). 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04982445	A1
21.	NCT05044962	Birmingham University of Alabama at. Kuwa Free! - Live Free! 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05044962	A2
22.	NCT05096949	Arkansas University of. Implementing Cabenuva in Arkansas HIV Programs. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05096949	A1
23.	NCT05112939	Research Janssen, L. L. C. Development. A Study of a Rilpivirine Extended-Release Suspension in Healthy Participants. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05112939	A1
24.	NCT05152953	San Francisco University of California. Preparing for Pharmacy-based Delivery of Long-acting Injectable Antiretroviral Therapy (LAI-ART). 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05152953	A1
25.	NCT05154747	London University College. Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05154747	A8
26.	NCT05156658	Hiv Aids Advancing Clinical Therapeutics Globally for, Infections Other. Pharmacokinetic Interactions of ENG Subdermal Implants with Long-Acting Cabotegravir (CAB-LA) and LA Rilpivirine (RPV-LA) (CARLA). 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156658	A5
27.	NCT05418868	V. Healthcare Vii. A Study to Investigate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Long-Acting Cabotegravir Plus Recombinant Human Hyaluronidase PH20 in Healthy Adult Participants. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05418868	A1
28.	NCT05502341	Sciences Gilead. Study to Compare Bictegravir/Lenacapavir Versus Current Therapy in People With HIV-1 Who Are Successfully Treated With a Complicated Regimen. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05502341	A2
29.	NCT05546242	Mrc/Uvri, Lshtm Uganda Research Unit. Improving HIV-1 Control in Africa with Long Acting Antiretrovirals. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05546242	A1
30.	NCT05584397	Washington University of. Comparing Immune Activation and Latent HIV Reservoir Size Between People Living With HIV on Tenofovir-containing Versus NRTI-free ART. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05584397	A5
31.	NCT05601128	Institute Allegheny Singer Research. A Study Evaluating the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Tolerability of CABENUVA. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05601128	A1
32.	NCT05660980	Allergy National Institute of, Diseases Infectious. Study of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in Virologically Suppressed Children Living With HIV-1, Two to Less Than 12 Years of Age. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05660980	A1
33.	NCT05663580	Antonella Castagna. Cohort Study of HIV-positive People, Treated with Long Acting Antiretroviral Therapy. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663580	A1

34.	NCT05697289	Paris Assistance Publique - Hôpitaux de. Satisfaction of HIV-infected Patients Treated With Cabotegravir-rilpivirine Injectable Dual Therapy. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05697289	A1
35.	NCT05835635	Chile Pontificia Universidad Catolica de. Switch From Oral Therapy to Long-acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05835635	A1
36.	NCT05896748	V. Healthcare Vii. Study to Assess the Effects of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injections Following Sub-cutaneous (SC) Administration Compared With Intramuscular (IM) Administration in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in the FLAIR Study. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896748	A1
37.	NCT05896761	V. Healthcare Vii. A Sub-study of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) in Human Immunodeficiency Viruses (HIV)-Infected Participants. 2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896761	A1
38.	NCT05917509	V. Healthcare Vii. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Participant Choice and Preference of an Oral Once-daily Regimen or a Long-acting Injectable Regimen Every Two Months for Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) in Adults Who Have Not Previously Taken Antiretroviral Therapy. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05917509	A5
39.	NCT05991622	Hospital Rhode Island. Combined Injectable Treatment for HIV and OUD. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05991622	A1
40.	NCT06062979	Institute Whitman-Walker. Clinical Effectiveness-Implementation Hybrid Type 2 Study on Home-Delivered Cabenuva for People Living With HIV Who Are Not Retained in Care. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062979	A1
41.	NCT06104306	Sciences Gilead. Study of B/F/TAF in Participants Switching From CAB + RPV to B/F/TAF for HIV-1 Infection (EMPOWER). 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06104306	A1
42.	NCT06159894	Díaz Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez. "Implementation of Long-acting Cabotegravir + Rilpivirine Administration Out of ""HIV Units"".". 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06159894	A1
43.	NCT06185452	las Enfermedades Infecciosas y la Promoción de la Salud y la Ciencia Fundación Fls de Lucha Contra el Sida. Implementation of Out-of-HOspital Administration of the Long-Acting Cabotegravir+Rilpivirine. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06185452	A1
44.	NCT06336434	Allergy National Institute of, Diseases Infectious. CREATE - Cabotegravir & Rilpivirine Antiretroviral Therapy in Pregnancy. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06336434	A1
45.	NCT06403865	Diderot University Paris 7 - Denis. Patient-Reported Outcomes in Real-life of Cabotegravir and Rilpivirine. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06403865	A1
46.	NCT06405464	Zurich University of. Cabotegravir Plus Rilpivirine Long-acting Regimen in the Swiss HIV Cohort Study:Uptake, Outcome, and Risk Factors for Treatment Failures. 2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06405464	A1
47.	NCT06411223	University Yale. Pharmacist-led Intervention for Injectable HIV Treatment for Women With Health-related Social Needs. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411223	A1
48.	NCT06424964	Aids Belgian Research on, H. I. V. Consortium. Use of Long-Acting Injectable Cabotegravir/Rilpivirine for the Treatment of HIV in Belgium. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06424964	A1

49.	NCT06451341	Nebraska University of. IMplementation of CAB+RPV LA for People With HIV in Non-Metropolitan Areas. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06451341	A1
50.	NCT06468995	Irccs San Raffaele. Antiviral Long Acting Drugs Landing in People Living With HIV. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06468995	A1
51.	NCT06507059	Hospital Chang Gung Memorial. Outcomes of the PLHIV With Suboptimal Viral Suppression to Injectable Long-acting Antiretrovirals. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507059	A1
52.	NCT06518408	Nieves University Hospital Virgen de las. A Real-life Study of the Use of Cabotegravir Plus Rilpivirine Long-acting in ART-experienced Pre-treated People With HIV. 2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06518408	A1
53.	NCT06565013	L'Actuel Clinique Médicale. Chemsex Health Evaluation With Extended Release System for HIV Treatment. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06565013	A1
54.	NCT06635421	Center MetroHealth Medical. The Expand Study-Pharmacist Administered Long Acting Cabotegravir + Rilpivirine to Expand Access for People With HIV. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06635421	A1
55.	NCT06643897	las Enfermedades Infecciosas y la Promoción de la Salud y la Ciencia Fundación Fls de Lucha Contra el Sida. Identification of Barriers and Facilitators of Implementation of the Out-of-Hospital Administration of the Long- Acting Combination Cabotegravir+Rilpivirina. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06643897	A1
56.	NCT06646562	Murcia Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de. Long Acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in People Living with HIV-1 Aged ≥ 60 Years for 24. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06646562	A1
57.	NCT06657885	M'Ba Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon. CAbotégravir LENacapavir DUal Long Acting. 2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06657885	A1
58.	NCT06694805	V. Healthcare Vii. A Study to Evaluate the Effectiveness of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) + Rilpivirine (RPV) LA When Given to Participants With Detectable HIV-1. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06694805	A8
59.	NCT06704204	Hospital The Miriam. Long-acting Injectable Antiretroviral Treatment to Improve HIV Treatment Among Justice-involved Persons Being Released to the Community. 2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06704204	A1

CTIS				
60.	2023-503893-19-00	U. K. Limited Viiv Healthcare. A Phase IIIb, multi-center, non-randomized, parallel-group, open-label, hybrid type I study evaluating the efficacy, safety, implementation effectiveness, and patient-reported outcomes of oral dolutegravir/lamivudine once-daily as a first-line regimen followed by participant-determined optional switch to long-acting intramuscular cabotegravir plus rilpivirine every two months for the maintenance of virologic suppression in antiretroviral therapy naive adults living with HIV-1. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503893-19-00?lang=en	A5
61.	2023-503963-41-00	Y. La Promocion De La Salud Y. La Ciencia Fundacion Fls De Lucha Contra El Sida Las Enfermedades Infecciosas. Implementation of Out-of-HOspital administration of the Long-Acting combination cabotegravir+rilpivirine as an optional therapy in HIV-Infected patients from Spain. Acceptability, appropriateness, feasibility and satisfaction. The HOLA Study. 2023	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503963-41-00?lang=en	A1
62.	2023-506660-13-00	Inc Gilead Sciences. A Phase 4 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Oral B/F/TAF after Discontinuing Injectable CAB + RPV. 2024	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506660-13-00?lang=en	A1
63.	2024-510678-25-00	Inserm. Impact of long-acting injectable cabotegravir for HIV pre-exposure prophylaxis persistence and coverage in men who have sex with men in France: a randomized controlled clinical trial.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510678-25-00?lang=en	A1
64.	2024-515487-31-00	Stichting Radboud universitair medisch centrum. Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA).	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515487-31-00?lang=en	A1
65.	2024-516028-33-01	Appliquee Inst Medecine Epidemiologie. (CAbotégravir LENacapavir DUal Long Acting). Phase II, Pilot study, open label, multicenter, evaluating dual antiretroviral therapy with long-acting cabotegravir/lenacapavir IMEA 069 - CALENDULA.	https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-516028-33-01?lang=en	A1
EU-CTR				
66.	2008-006158-16	Radboud university medical center. Study on Pharmacokinetics of newly developed ANtiretroviral agents in HIV-infected pregNAnt women (PANNA). 2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006158-16	A1
67.	2013-000783-29	ViiV Healthcare UK Limited. A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral re. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1

68.	2016-001646-25	S.L. ViiV Healthcare. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A1
69.	2016-001647-39	S.L. ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus longacting ril. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A1
70.	2017-002946-62	S.L. ViiV Healthcare. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine A. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	A1
71.	2020-000424-19	Viiv Healthcare UK Limited. A Phase IIIb, open-label, hybrid type III trial evaluating implementation strategies for long-acting cabotegravir plus long-acting rilpivirine every two months in HIV-1 infected, virologically su. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A1
72.	2020-002623-11	ViiV Healthcare UK Limited. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravi. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A1
73.	2021-006779-41	LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA PROMOCIÓN DE LA SALUD Y LA CIENCIA FUNDACIÓN FLS DE LUCHA CONTRA EL SIDA. HIV-1 RNA suppression and drug concentrations in semen, cervicovaginal fluid and rectum in HIV-1 infected individuals receiving intramuscular long-acting cabotegravir plus rilpivirine (“CAR-GR Study). 2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006779-41	A1
74.	2023-001064-26	Janssen-Cilag International NV. A Phase 4, Open-Label, Rollover Study to Provide Continued Access to Cabotegravir Long-acting Injection and Rilpivirine Long-acting Injection to Participants Living with Human Immunodeficiency Viru. 2024	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-001064-26	A5
WHO ICTRP				
75.	ACTRN12608000051347	carla tomaz botelho. Comparative study of audiometrics tests on metallurgical workers exposed to noise only as well as noise associated to the chemical products handling. 2008	https://anzctr.org.au/ACTRN12608000051347.aspx	A1
76.	ACTRN12608000564358	Carla Marques Nicolau. Respiratory physiotherapy effect in very low birth weight newborn infants. 2008	https://anzctr.org.au/ACTRN12608000564358.aspx	A1

77.	ACTRN12622000105741	Royal Perth Hospital. Injectable antiretroviral therapy feasibility study: JABS. 2022	https://anzctr.org.au/ACTRN12622000105741.aspx	A1
78.	ACTRN12623000281695	Prahran Market Clinic. Injectable cabotegravir and rilpivirine Observational Study in Australian tertiary and primary care settings. A Cohort Study. (ICAROS)&#x0D. 2023	https://anzctr.org.au/ACTRN12623000281695.aspx	A1
79.	CTIS2023-503963-41-00	Fundacion Fls De Lucha Contra El Sida Las Enfermedades Infecciosas Y La Promocion De La Salud Y La Ciencia. Implementation of Out-of-HOspital administration of the Long-Acting combination cabotegravir+rilpivirine as an optional therapy in HIV-Infected patients from Spain. Acceptability, appropriateness, feasibility and satisfaction. The HOLA Study. 2023	https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503963-41-00	A1
80.	CTIS2023-509212-29-01	Centre Hospitalier Universitaire De Lille. CARLA-M19 : “Prospective non-randomized phase I/II study investigating the safety of CD19 CAR-T cells in patients with refractory/relapsed AML (Acute Myeloïd Leukemia) expressing CD19.”. 2024	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp%3BEUCT=2023-509212-29-01&EUCT=2023-509212-29-01	A1
81.	EUCTR2013-000783-29-DE	ViiV Healthcare UK Limited. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
82.	EUCTR2013-000783-29-DE	ViiV Healthcare UK Limited. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
83.	EUCTR2013-000783-29-DE	ViiV Healthcare UK Limited. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
84.	EUCTR2013-000783-29-DE	ViiV Healthcare UK Limited. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
85.	EUCTR2013-000783-29-ES	S.L. ViiV Healthcare. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1

86.	EUCTR2013-000783-29-ES	S.L. ViiV Healthcare. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
87.	EUCTR2013-000783-29-ES	S.L. ViiV Healthcare. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa. 2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
88.	EUCTR2016-001646-25-ES	S.L. ViiV Healthcare. 201584 or “FLAIR” is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq). 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A1
89.	EUCTR2016-001646-25-ES	S.L. ViiV Healthcare. 201584 or “FLAIR” is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq). 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A1
90.	EUCTR2016-001646-25-ES	S.L. ViiV Healthcare. 201584 or “FLAIR” is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq). 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A1
91.	EUCTR2016-001647-39-ES	S.L. ViiV Healthcare. A Phase III study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to current HIV regimens containing three drugs. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A1
92.	EUCTR2016-001647-39-ES	S.L. ViiV Healthcare. A Phase III study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to current HIV regimens containing three drugs. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A1
93.	EUCTR2016-001647-39-ES	S.L. ViiV Healthcare. A Phase III study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to current HIV regimens containing three drugs. 2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A1
94.	EUCTR2017-002946-62-ES	S.L. ViiV Healthcare. 207966 or "ATLAS-2M" is a study to compare two drugs called Cabotegravir and Rilpivirine when given as long acting injections either every 8 weeks or every 4 weeks in adults with HIV. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

			search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	
95.	EUCTR2017-002946-62-ES	S.L. ViiV Healthcare. 207966 or "ATLAS-2M" is a study to compare two drugs called Cabotegravir and Rilpivirine when given as long acting injections either every 8 weeks or every 4 weeks in adults with HIV. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	A1
96.	EUCTR2017-002946-62-ES	S.L. ViiV Healthcare. 207966 or "ATLAS-2M" is a study to compare two drugs called Cabotegravir and Rilpivirine when given as long acting injections either every 8 weeks or every 4 weeks in adults with HIV. 2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	A1
97.	EUCTR2020-000424-19-DE	Viiv Healthcare UK Limited. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine&#x0D. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A1
98.	EUCTR2020-000424-19-DE	Viiv Healthcare UK Limited. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine&#x0D. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A1
99.	EUCTR2020-000424-19-FR	Viiv Healthcare UK Limited. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine&#x0D. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A1
100.	EUCTR2020-000424-19-FR	Viiv Healthcare UK Limited. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine&#x0D. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A1
101.	EUCTR2020-002623-11-FR	ViiV Healthcare UK Limited. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A1
102.	EUCTR2020-002623-11-FR	ViiV Healthcare UK Limited. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A1

103.	EUCTR2020-002623-11-FR	ViiV Healthcare UK Limited. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A1
104.	EUCTR2020-002623-11-FR	ViiV Healthcare UK Limited. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants. 2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A1
105.	EUCTR2023-001064-26-Outside-EU/EEA	Janssen-Cilag International NV. Cabotegravir + Rilpivirine Long-Acting Injection Rollover Study. 2024	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-001064-26	A5
106.	ISRCTN11668233	University of Sussex. Cabotegravir and rilpivirine real-world experience. 2024	https://www.isrctn.com/ISRCTN11668233	A5
107.	ISRCTN14933807	University of Sussex. ACceptability of long-acting ART in Cognitive ImpAirment (ACACIA). 2024	https://www.isrctn.com/ISRCTN14933807	A1
108.	ISRCTN58624349	University of British Columbia (Canada). Olanzapine (ZYPREXA) versus Haloperidol (Novo-Peridol) for the relief of Nausea and Vomiting (N&V) in patients with advanced cancer. 2005	http://isrctn.com/ISRCTN58624349	A2
109.	JPRN-jRCT2080225332	GlaxoSmithKline K.K. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed (SOLAR). 2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225332	A9
110.	NCT01593046	ViiV Healthcare. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects. 2012	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01593046	A1
111.	NCT02641522	MD Carla Greenbaum. Modulation of STAT3 Signaling With Siltuximab in Type 1 Diabetes. 2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02641522	A2
112.	NCT02688816	MD Carla Chibwesha. Comparison of Cervical Cancer Screening Tests in HIV-infected Women in Lusaka, Zambia. 2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02688816	A1
113.	NCT02938520	ViiV Healthcare. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants. 2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520	A1

114.	NCT02938520	ViiV Healthcare. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants. 2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520	A1
115.	NCT02938520	ViiV Healthcare. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants. 2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520	A1
116.	NCT02951052	ViiV Healthcare. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults. 2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951052	A1
117.	NCT03299049	ViiV Healthcare. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049	A1
118.	NCT03299049	ViiV Healthcare. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049	A1
119.	NCT03299049	ViiV Healthcare. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults. 2017	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049	A1
120.	NCT03497676	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents. 2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03497676	A5
121.	NCT03632759	MD Carla Greenbaum. Targeting Beta Cell Dysfunction With Liraglutide or Golimumab in Longstanding T1D. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632759	A2
122.	NCT03639311	ViiV Healthcare. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) Plus LA Rilpivirine (RPV), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive Participants From the LATTE Study. 2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03639311	A5
123.	NCT04001803	ViiV Healthcare. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US). 2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001803	A1
124.	NCT04371380	ViiV Healthcare. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants. 2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04371380	A1

125.	NCT04399551	ViiV Healthcare. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries. 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04399551	A5
126.	NCT04973254	Boston Medical Center. Improving Treatment and Retention Adherence in Nontraditional Settings. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04973254	A1
127.	NCT05044962	University of Alabama at Birmingham. Kuwa Free! - Live Free! 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05044962	A2
128.	NCT05096949	University of Arkansas. Implementing Cabenuva in Arkansas HIV Programs. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05096949	A1
129.	NCT05112939	LLC Janssen Research & Development. A Study of a Rilpivirine Extended-Release Suspension in Healthy Participants. 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05112939	A1
130.	NCT05154747	London University College. Long-Acting Treatment in Adolescents (LATA). 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05154747	A8
131.	NCT05156658	Advancing Clinical Therapeutics Globally for HIV/AIDS and Other Infections. Pharmacokinetic Interactions of ENG Subdermal Implants with Long-Acting Cabotegravir (CAB-LA) and LA Rilpivirine (RPV-LA) (CARLA). 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05156658	A5
132.	NCT05156658	Advancing Clinical Therapeutics Globally for HIV/AIDS and Other Infections. Pharmacokinetic Interactions of ENG Subdermal Implants with Long-Acting Cabotegravir (CAB-LA) and LA Rilpivirine (RPV-LA) (CARLA). 2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05156658	A5
133.	NCT05546242	MRC/UVRI and LSHTM Uganda Research Unit. Improving HIV-1 Control in Africa with Long Acting Antiretrovirals. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05546242	A1
134.	NCT05601128	Allegheny Singer Research Institute (also known as Allegheny Health Network Research Institute). A Study Evaluating the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Tolerability of CABENUVA. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05601128	A1
135.	NCT05660980	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Study of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in Virologically Suppressed Children Living With HIV-1, Two to Less Than 12 Years of Age. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05660980	A1
136.	NCT05663580	Castagna Antonella. Cohort Study of HIV-positive People, Treated with Long Acting Antiretroviral Therapy. 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05663580	A1
137.	NCT05697289	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Satisfaction of HIV-infected Patients Treated With Cabotegravir-rilpivirine Injectable Dual Therapy. 2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05697289	A1
138.	NCT05835635	Pontificia Universidad Catolica de Chile. Switch From Oral Therapy to Long-acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05835635	A1
139.	NCT05896748	ViiV Healthcare. Study to Assess the Effects of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) Long-Acting (LA) Injections Following Sub-cutaneous (SC) Administration Compared With	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05896748	A1

		Intramuscular (IM) Administration in Adult Participants Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) Infection in the FLAIR Study. 2023		
140.	NCT05896761	ViiV Healthcare. A Sub-study of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) in Human Immunodeficiency Viruses (HIV)-Infected Participants. 2023	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05896761	A1
141.	NCT05917509	ViiV Healthcare. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Participant Choice and Preference of an Oral Once-daily Regimen or a Long-acting Injectable Regimen Every Two Months for Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) in Adults Who Have Not Previously Taken Antiretroviral Therapy. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05917509	A5
142.	NCT06062979	Whitman-Walker Institute. Clinical Effectiveness-Implementation Hybrid Type 2 Study on Home-Delivered Cabenuva for People Living With HIV Who Are Not Retained in Care. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06062979	A1
143.	NCT06159894	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz. Implementation of Long-acting Cabotegravir + Rilpivirine Administration Out of "HIV Units". 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06159894	A1
144.	NCT06185452	las Enfermedades Infecciosas y la Promoción de la Salud y la Ciencia Fundación FLS de Lucha Contra el Sida. Implementation of Out-of-HOspital Administration of the Long-Acting Cabotegravir+Rilpivirine. 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06185452	A1
145.	NCT06336434	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). CREATE - Cabotegravir & Rilpivirine Antiretroviral Therapy in Pregnancy. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06336434	A1
146.	NCT06403865	University Paris 7 - Denis Diderot. Patient-Reported Outcomes in Real-life of Cabotegravir and Rilpivirine. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06403865	A1
147.	NCT06405464	University of Zurich. Cabotegravir Plus Rilpivirine Long-acting Regimen in the Swiss HIV Cohort Study:Uptake, Outcome, and Risk Factors for Treatment Failures. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06405464	A1
148.	NCT06411223	Yale University. Pharmacist-led Intervention for Injectable HIV Treatment for Women With Health-related Social Needs. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06411223	A1
149.	NCT06424964	Belgian Research on AIDS and HIV Consortium. Use of Long-Acting Injectable Cabotegravir/Rilpivirine for the Treatment of HIV in Belgium. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06424964	A1
150.	NCT06507059	Chang Gung Memorial Hospital. Outcomes of the PLHIV With Suboptimal Viral Suppression to Injectable Long-acting Antiretrovirals. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06507059	A1
151.	NCT06518408	University Hospital Virgen de las Nieves. A Real-life Study of the Use of Cabotegravir Plus Rilpivirine Long-acting in ART-experienced Pre-treated People With HIV. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06518408	A1
152.	NCT06565013	Clinique Médicale L'Actuel. Chemsex Health Evaluation With Extended Release System for HIV Treatment. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06565013	A1
153.	NCT06593145	FamiCordTx. CAR T Cells in the Treatment of Refractory and Relapsed CD19+ B Cell Neoplasms. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06593145	A1
154.	NCT06635421	MetroHealth Medical Center. The Expand Study-Pharmacist Administered Long Acting Cabotegravir + Rilpivirine to Expand Access for People With HIV. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06635421	A1

155.	NCT06646562	Fundacion para la Formacion e Investigacion Sanitarias de la Region de Murcia. Long Acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in People Living with HIV-1 Aged = 60 Years for 24. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06646562	A1
156.	NCT06694805	ViiV Healthcare. A Study to Evaluate the Effectiveness of Long-acting (LA) Cabotegravir (CAB) + Rilpivirine (RPV) LA When Given to Participants With Detectable HIV-1. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06694805	A8
157.	NCT06704204	The Miriam Hospital. Long-acting Injectable Antiretroviral Treatment to Improve HIV Treatment Among Justice-involved Persons Being Released to the Community. 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06704204	A1
158.	NL-OMON21428	Erasmus MC dept. of Medical Oncology and dept. of Pulmonology. Intrapulmonal nintedanib distribution in fibrotic interstitial lung disease patients: drug concentrations in lung explantates. 2020	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/21428	A1
159.	NL-OMON51507	Janssen-Cilag International NV. A Phase 1, Single-blind, Randomized, Parallel-group Study in Healthy Participants to Investigate the Single-dose Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Rilpivirine After Subcutaneous Administration of a Rilpivirine Extended-Release Suspension alone, and of Rilpivirine and Cabotegravir After Co-administration with Cabotegravir Extended-Release Suspension. 2021	https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/51507	A1
160.	PACTR202104874490818	Joint Clinical Research Centre Limited. Cabotegravir And Rilpivirine: Efficacy and Safety Study (CARES). 2021	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=15757	A1
161.	PACTR202404524950258	Janssen Cilag International NV. TMC278LAHTX4002: A Study to Provide Continued Access to Cabotegravir Long-acting Injection and Rilpivirine Long-acting Injection to Participants Living with Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection. 2024	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=27290	A8
162.	RBR-965656g	Carla Mariza de Lima Krieger. Effect of muscle training on pain and functionality in elderly people with knee wear. 2022	http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-965656g	A1
163.	TCTR20240608002	Center of Excellence for Pediatric Infectious Diseases and Vaccine. Medical and practical eligibility for long-acting cabotegravir/rilpivirine in adolescents and young adults living with HIV in tertiary care clinic. 2024	https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20240608002	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 4-41 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 4-41 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patient*innen in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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 4-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☐ **nein**

   Angaben 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 Patientenanzahlen 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: