

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Fostemsavir (Rukobia)*

ViiV Healthcare GmbH

## **Modul 4A**

*Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>   | <b>10</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>  | <b>12</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....   | 13        |
| 4.2 Methodik .....  | 33        |
| 4.2.1 Fragestellung .....   | 33        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....  | 35        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....  | 37        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 37        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....   | 37        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....  | 39        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....  | 41        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....  | 41        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 42        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....   | 43        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                 | 43        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....  | 44        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 51        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....   | 53        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....   | 54        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....   | 55        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....  | 58        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 58        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                          | 58        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 58        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....   | 60        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                | 62        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 63        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                                  | 63        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 65        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....  | 65        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....   | 70        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....  | 70        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....  | 71        |
| 4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT.....   | 74        |
| 4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Viruslast – RCT.....  | 76        |

|              |  |     |
|--------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.3  | Endpunkt: Viruslast Responder – RCT.....   | 81  |
| 4.3.1.3.1.4  | Endpunkt: Veränderung der CD4+ Zellzahl – RCT.....                                       | 86  |
| 4.3.1.3.1.5  | Endpunkt: Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut – RCT.....                               | 93  |
| 4.3.1.3.1.6  | Endpunkt: Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut –<br>RCT.....                       | 97  |
| 4.3.1.3.1.7  | Endpunkt: Veränderung des EQ-5D-3L VAS – RCT.....  | 101 |
| 4.3.1.3.1.8  | Endpunkt: Veränderung Functional Assessment of HIV<br>Infection (FAHI) – RCT.....        | 104 |
| 4.3.1.3.1.9  | Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen.....  | 108 |
| 4.3.1.3.2    | Subgruppenanalysen – RCT.....  | 129 |
| 4.3.1.3.2.1  | Subgruppenanalysen zur Mortalität - RCT.....   | 132 |
| 4.3.1.3.2.2  | Subgruppenanalysen zur Viruslast - RCT.....  | 134 |
| 4.3.1.3.2.3  | Subgruppenanalysen zur Viruslast Responder - RCT.....                                    | 136 |
| 4.3.1.3.2.4  | Subgruppenanalysen zur CD4+ Zellzahl - RCT.....  | 138 |
| 4.3.1.3.2.5  | Subgruppenanalysen zur CD8+ Zellzahl Absolut - RCT.....                                  | 143 |
| 4.3.1.3.2.6  | Subgruppenanalysen zur CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut - RCT..                                | 145 |
| 4.3.1.3.2.7  | Subgruppenanalysen zur EQ-5D-3L VAS - RCT.....   | 147 |
| 4.3.1.3.2.8  | Subgruppenanalysen zur FAHI - RCT.....   | 149 |
| 4.3.1.3.2.9  | Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen - RCT.....                               | 151 |
| 4.3.1.3.2.10 | Subgruppenanalysen zur Ereignisse der CDC-Kategorie C –<br>RCT.....                      | 157 |
| 4.3.1.4      | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....  | 158 |
| 4.3.2        | Weitere Unterlagen.....  | 159 |
| 4.3.2.1      | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....                | 159 |
| 4.3.2.1.1    | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche.....          | 159 |
| 4.3.2.1.2    | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                | 160 |
| 4.3.2.1.3    | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....   | 160 |
| 4.3.2.1.3.1  | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....                                       | 160 |
| 4.3.2.1.3.2  | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....                                   | 163 |
| 4.3.2.1.4    | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..                      | 163 |
| 4.3.2.2      | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 163 |
| 4.3.2.2.1    | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien..... | 163 |
| 4.3.2.2.2    | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                     | 164 |
| 4.3.2.2.3    | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                          | 165 |
| 4.3.2.2.3.1  | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....                           | 165 |
| 4.3.2.2.3.2  | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien.....                   | 166 |
| 4.3.2.2.4    | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien.....   | 167 |
| 4.3.2.3      | Weitere Untersuchungen.....  | 167 |
| 4.3.2.3.1    | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....                       | 167 |
| 4.3.2.3.2    | Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....   | 168 |
| 4.3.2.3.3    | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....  | 168 |
| 4.3.2.3.3.1  | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 168 |
| 4.3.2.3.3.2  | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....   | 169 |
| 4.3.2.3.4    | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                         | 169 |

|       |   |            |
|-------|---|------------|
| 4.4   | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....   | 169        |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 169        |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....   | 170        |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....  | 176        |
| 4.5   | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....   | 176        |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....  | 176        |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....   | 176        |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....         | 177        |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten .....   | 177        |
| 4.6   | Referenzliste.....  | 178        |
|       | <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>  | <b>185</b> |
|       | <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken .....</b>  | <b>188</b> |
|       | <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b> | <b>190</b> |
|       | <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>            | <b>193</b> |
|       | <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>   | <b>200</b> |
|       | <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>   | <b>210</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte.....  | 15           |
| Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Offene Phase bis Woche 96 - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....                                       | 17           |
| Tabelle 4-3: Ergebnisse der Studien 205888 (BRIGHTE) und BENCHMRK-1 und -2 nach 96 Wochen.....  | 21           |
| Tabelle 4-4: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo + OBT nach 96 Wochen.....  | 22           |
| Tabelle 4-5: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo + OBT nach 96 Wochen – arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse.....               | 23           |
| Tabelle 4-6: Ergebnisse der Studien 205888 (BRIGHTE) und TMB-301 nach 24 Wochen..   | 24           |
| Tabelle 4-7: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Ibalizumab + OBT nach 24 Wochen.....   | 25           |
| Tabelle 4-8: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Ibalizumab + OBT nach 24 Wochen – arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse.....            | 26           |
| Tabelle 4-9: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBT im Vergleich zu OBT inkl. DTG nach 24 Wochen.....  | 28           |
| Tabelle 4-10: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBT im Vergleich zu OBT inkl. DTG nach 48 Wochen.....   | 29           |
| Tabelle 4-11: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBT nach 96 Wochen.....   | 30           |
| Tabelle 4-12: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBT im Vergleich zu OBT inkl. DTG nach 48 Wochen – schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse.....              | 31           |
| Tabelle 4-13: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBT im Vergleich zu OBT inkl. DTG nach 48 Wochen – Sicherheit.....  | 31           |
| Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs.....  | 35           |
| Tabelle 4-15: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte.....   | 45           |
| Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 59           |
| Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....         | 59           |
| Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62           |
| Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 63           |
| Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 64           |

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 66 |
| Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 67 |
| Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-E) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 67 |
| Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 70 |
| Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 71 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität.....   | 74 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 74 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....                                | 75 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....  | 75 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von Viruslast.....  | 76 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 76 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....                                 | 77 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....       | 79 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....   | 80 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung von Viruslast Responder.....  | 82 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                      | 82 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für Viruslast Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....                       | 83 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für Viruslast Responder (Unabhängig von einer OBT-Änderung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase zu Woche 96.... | 84 |
| Tabelle 4-39: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl .....   | 86 |
| Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                            | 87 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....     | 88 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96 .....                | 89 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....         | 90  |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96 .....                    | 92  |
| Tabelle 4-45: Operationalisierung von Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut.....  | 93  |
| Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                         | 94  |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....         | 94  |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96 .....                    | 95  |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut .....  | 97  |
| Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                   | 97  |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....    | 98  |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96 .....               | 99  |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung von Veränderung des EQ-5D-3L VAS.....   | 101 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des EQ-5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                 | 101 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....                              | 102 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung von Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI).....  | 104 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....    | 105 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96..... | 105 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....  | 108 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                       | 109 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....                       | 109 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96 .....                                  | 110 |
| Tabelle 4-63: Operationalisierung von Ereignisse der CDC-Kategorie C.....   | 111 |
| Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisse der CDC-Kategorie C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                               | 112 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....                           | 113 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....                                       | 114 |
| Tabelle 4-67: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....  | 115 |
| Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                         | 115 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....         | 116 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....                     | 117 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96....       | 117 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse DAIDS Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96..... | 118 |
| Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....   | 119 |
| Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                  | 119 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8).....                  | 120 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....                              | 121 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....               | 123 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....     | 125 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....          | 125 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96.....        | 126 |
| Tabelle 4-81 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu Woche 96.....   | 130 |
| Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (tödlich) – Offene Phase bis Woche 96.....   | 132 |
| Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Viruslast – Offene Phase bis Woche 96.....  | 134 |
| Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Viruslast Responder – Offene Phase bis Woche 96   | 136 |
| Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für CD4+ Zellzahl Absolut – Offene Phase bis Woche 96.....  | 138 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für CD4+ Zellzahl Relativ – Offene Phase bis Woche 96.....  | 140 |
| Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für CD8+ Zellzahl Absolut – Offene Phase bis Woche 96.....  | 143 |
| Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut – Offene Phase bis Woche 96.....                                   | 145 |
| Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für EQ-5D-3L VAS – Offene Phase bis Woche 96.....   | 147 |
| Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für FAHI – Offene Phase bis Woche 96.....   | 149 |
| Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse (UE) – Offene Phase bis Woche 96.....                                 | 151 |
| Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Offene Phase bis Woche 96.....                 | 152 |
| Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 – Offene Phase bis Woche 96.....                  | 154 |
| Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Offene Phase bis Woche 96.....                | 155 |
| Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für Ereignisse der CDC-Kategorie C – Offene Phase bis Woche 96.....                               | 157 |
| Tabelle 4-96: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....  | 159 |
| Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....                                       | 160 |
| Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 161 |
| Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 161 |
| Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....                         | 162 |
| Tabelle 4-101: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....  | 162 |
| Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....                   | 164 |
| Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                       | 165 |
| Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 165 |
| Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....                              | 166 |
| Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen..  | 168 |
| Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....  | 168 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte .....          | 171 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Offene Phase bis Woche 96 - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....  | 173 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....                    | 176 |
| Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT .....                     | 186 |
| Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT.....  | 186 |
| Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT.....   | 187 |
| Tabelle 4-114 (Anhang): Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT.....   | 188 |
| Tabelle 4-115 (Anhang): Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT.....  | 189 |
| Tabelle 4-116 (Anhang): Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT.....  | 189 |
| Tabelle 4-117 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) - RCT ..... | 191 |
| Tabelle 4-118 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....                             | 193 |
| Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....   | 195 |
| Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der im Studienregister WHO-ICTRP identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT.....                                      | 196 |
| Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205888 (BRIGHTE) ....  | 201 |
| Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205888 (BRIGHTE).....   | 211 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 61           |
| Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-E).....                                | 103          |
| Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FAHI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-E).....  | 107          |
| Abbildung 4-4: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 205888 (BRIGHTE).....   | 209          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| BID              | Zweimal tägliche Einnahme  |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                           |
| DAIDS            | Division of AIDS   |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                    |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |
| ITT              | Intention to treat   |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                         |
| MMRM             | Mixed effect Model Repeat Measurement                                |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison   |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA  |
| RCT              | Randomized Controlled Trial  |
| 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              | World Health Organization  |
| ZVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll das Ausmaß des Zusatznutzens des neuen Wirkstoffes Fostemsavir (Handelsname: Rukobia), mit der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 600 mg, bewertet werden. Fostemsavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes suppressierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Am 15.11.2019 hat ViiV Healthcare ein Beratungsgespräch zur Festlegung der ZVT beantragt. Im Beratungsgespräch vom 14.02.2020 wurde vom G-BA die ZVT für Fostemsavir bestimmt. Die vom G-BA übermittelte Vorgangsnummer lautet 2019-B-281.

Entsprechend des Anwendungsgebietes hat der G-BA folgende ZVT für Fostemsavir in Kombination mit anderen Arzneimitteln definiert:

„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“ (1G-BA, 2020).

##### **Datenquellen**

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Fostemsavir im Vergleich zur ZVT bildet die noch nicht abgeschlossene RCT 205888 (BRIGHTE), bestehend aus zwei Kohorten, der randomisierten und nicht-randomisierten Kohorte.

Die noch nicht abgeschlossene Phase III Studie BRIGHTE untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Fostemsavir bei Patienten mit einer multiresistenten HIV-1 Infektion. In der Studie werden zwei Kohorten betrachtet, die sich in ihren Einschlusskriterien bzgl. noch aktiver Substanzen unterscheiden. Beide Kohorten beschreiben Patientenpopulationen, die eine nachweisbare Viruslast über 400 Kopien/ml haben und für die kein funktionsfähiges Regime aus den verbleibenden aktiven Wirkstoffen gebildet werden kann.

Die randomisierte Kohorte beschreibt Patienten, die noch über mindestens einen verbleibenden voll aktiven Wirkstoff in maximal zwei Wirkstoffklassen verfügen, für die jedoch kein funktionsfähiges Regime aus den verbleibenden aktiven Wirkstoffen gebildet werden kann. Die randomisierte Kohorte wurde nach der Randomisierung zu Fostemsavir 600 mg zweimal täglich (BID) oder Placebo in Kombination mit der gegenwärtig versagenden Therapie, in einer achttägigen randomisierten, verblindeten Phase untersucht. Beginnend mit Tag neun wurden alle Patienten in einer unverblindeten offenen Fortsetzungsphase weiterbehandelt, in der alle Patienten Fostemsavir 600 mg BID zuzüglich einer optimierten patientenindividuellen Hintergrundtherapie (OBT) erhalten.

Die nicht-randomisierte Kohorte beschreibt Patienten, die keine vollaktive Substanz in einer Wirkstoffklasse mehr zur Verfügung haben. Diese Patienten wurden unmittelbar der offenen Phase und damit direkt einer Behandlung mit Fostemsavir 600 mg BID zuzüglich einer OBT zugewiesen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden sowohl die Ergebnisse der randomisierten Kohorte während der randomisierten, verblindeten Phase, wie auch die Ergebnisse beider Kohorten aus der offenen Phase mit einem Beobachtungszeitraum von 96 Wochen herangezogen.

Als Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Auswertungen wurde der Datenschnitt für die Auswertung der Woche 96 Daten vom 14. August 2018 ausgewählt, um die gesamte zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers vorliegende Evidenz zu berücksichtigen. Dieser Datenschnitt war der dritte Datenschnitt, für die früheren Auswertungen der Daten zu Woche 24 und 48 hatten bereits zwei Datenschnitte (21. Juli 2017 und 04 März 2018) stattgefunden.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien zur Untersuchung des Zusatznutzens von Fostemsavir im Vergleich zur ZVT.

Darüber hinaus wurde ein Vergleich zur ZVT, mit relevanter Evidenz vergleichbarer Patienten aus anderen Studien, vorgenommen. Dieser wurde basierend auf indirekten Vergleichen mit matching-adjustment (MAIC) mit dem Vergleichsarm (Placebo plus optimierte Hintergrundtherapie (OBT)) der gepoolten BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 Studien (<sup>2</sup>Steigbigel, et al., 2010), dem Vergleichsarm (OBT inklusive Dolutegravir (DTG)) der VIKING-3-Studie (<sup>3</sup>ViiV, 2013) und der einarmigen (Ibalizumab + OBT) TMB-301 Studie (<sup>4</sup>Emu, et al., 2018) durchgeführt.

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

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die zu berücksichtigenden Studien orientieren sich an der Zulassung von Fostemsavir und sind in Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs in 4.2.2 aufgeführt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beschrieben (<sup>5</sup>G-BA, 2020;<sup>6</sup>IQWiG, 2020). Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene umfassen für randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Prüfarztes, die ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene betreffen die Verblindung der Endpunkterheber/

Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfo des G-BA entspricht die randomisierte Studie 205888 (BRIGHTE) der Evidenzstufe Ib (<sup>5</sup>G-BA, 2020). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ eingestuft. Für die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte gibt es keinen Hinweis auf eine relevante Verzerrung. Die Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F umfassend dargestellt. Diese Bewertung bezieht sich auf die randomisierte, kontrollierte Phase der Studie für die randomisierte Kohorte. Die Ergebnisse der offenen, nicht kontrollierten Fortsetzungsphase über 96 Wochen gelten sowohl für die randomisierte wie auch für die nicht-randomisierte Kohorte per se als hoch verzerrt.

Der ergänzend durchgeführte indirekte Vergleich der Langzeitergebnisse über 96 Wochen konnte aufgrund des offenen nicht-kontrollierten Studiendesigns nicht mittels eines Brückenkomparsators adjustiert werden. Daher wurde auf die Methodik des MAIC mit Behandlungsarmen anderer randomisierter Studien zurückgegriffen.

Die eingeschlossene RCT 205888 (BRIGHTE) wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements (2010) methodisch charakterisiert (siehe Anhang 4-E).

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) für die randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) und für die offenen Phase bis Woche 96 dargestellt – auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte

| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:<br/>Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte:<br/>FTR 600 mg (N=203) vs. Placebo (N=69)</b> |   |
|--|---|
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>  | <b>Effektschätzer<br/>(95% Konfidenzintervall)</b>            |
| <b>Mortalität</b>  |   |
| Todesfälle   | FTR 600 mg: n=0<br>Placebo: n=1 (1%)<br>RR: 0,11 (0,00; 2,75) |

| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:</b>                           |  |
|---|--|
| <b>Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte:</b> |  |
| <b>FTR 600 mg (N=203) vs. Placebo (N=69)</b>                          |  |
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>                                   | <b>Effektschätzer<br/>(95% Konfidenzintervall)</b>   |
| <b>Morbidität</b>   |  |
| Viruslast<br>Mittelwertsdifferenz                                     | MD: -0,625 (-0,810;-0,441); p<0,0001   |
| Viruslast Responder<br>Rückgang >0,5 log <sub>10</sub> Kopien/ml      | FTR 600 mg: 131 (64,53%)<br>Placebo: 13 (18,84%)<br>AD: 45,69% (KI: 32,95; 55,45)<br>RR: 0,29 (KI: 0,18; 0,48) |
| Viruslast Responder<br>Rückgang >1,0 log <sub>10</sub> Kopien/ml      | FTR 600 mg: 45,81%<br>Placebo: 10,14%<br>AD: 35,67% (KI: 24,16; 44,25)<br>RR: 0,22 (KI: 0,11; 0,45)            |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut<br>Mittelwertsdifferenz         | MD: -0,4 (KI: -16,8; 16,0)   |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ<br>Mittelwertsdifferenz         | MD: 0,617 (KI: 0,082; 1,151)   |
| CD8+ Zellzahl Absolut<br>Mittelwerte (SD)                             | FTR 600 mg: 39,7 (277,94)<br>Placebo: 52,0 (305,02)  |
| CD4+/ CD8+ Zellzahl Relativ<br>Mittelwertsdifferenz                   | FTR 600 mg: 0,0 (0,051)<br>Placebo: 0,02 (0,065)   |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |  |
| Unerwünschte Ereignisse   | FTR 600 mg: n=83 (41%)<br>Placebo: n=22 (32%)<br>RR: 1,28 (0,87; 1,88)   |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                | FTR 600 mg: n=4 (2%)<br>Placebo: n=2 (3%)<br>RR: 0,68 (0,13; 3,63)   |
| Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3<br>oder 4                        | FTR 600 mg: n=5 (2%)<br>Placebo: n=4 (6%)<br>RR: 0,42 (0,12; 1,54)   |
| Studienabbruch wegen unerwünschter<br>Ereignisse                      | FTR 600 mg: n=3 (1%)<br>Placebo: n=2 (3%)<br>RR: 0,51 (0,09; 2,99)   |

|   |   |
|---|---|
| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:</b>   |   |
| <b>Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte:</b>   |   |
| <b>FTR 600 mg (N=203) vs. Placebo (N=69)</b>  |   |
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>   | <b>Effektschätzer<br/>(95% Konfidenzintervall)</b>                  |
| Ereignisse der CDC-Kategorie C  | FTR 600 mg: n=2 (<1%)<br>Placebo: n=1 (1%)<br>RR: 0,68 (0,06; 7,38) |
| MD: Mittelwertsdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;<br>AD: Absolute Differenz; KI: 95% Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (eigene Berechnungen) |   |

Die antiretrovirale Wirkung von Fostemsavir zeigt sich bereits in der kurzen randomisierten Phase sehr deutlich und mit statistisch signifikanten Ergebnissen im Vergleich zu Placebo, sowohl für die mittlere Verringerung der Viruslast, wie auch durch die statistisch signifikant höhere Anzahl der Patienten mit relevanter Verringerung der Viruslast von >0,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml bzw. >1,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Fostemsavir und Placebo.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Offene Phase bis Woche 96 - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

|   |   |  |                                 |
|---|---|--|---------------------------------|
| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:</b>     |   |  |                                 |
| <b>Offene Phase bis Woche 96</b>                |   |  |                                 |
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>             | <b>Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=272)</b> | <b>Nicht-Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=99)</b> | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
| <b>Mortalität</b>                               |   |  |                                 |
| Todesfälle                                      | n=12 (4%)   | n=17 (17%)   | -                               |
| <b>Morbidität</b>                               |   |  |                                 |
| Viruslast<br>Mittelwertsdifferenz               | MW (SD)<br>-2,476 (1,1984)                              | MW (SD)<br>-1,546 (1,4031)                                   | nicht quantifizierbar           |
| Viruslast Responder<br>Viruslast <40 Kopien/ml  | n=177 (65%)   | n=40 (40%)   | nicht quantifizierbar           |
| Viruslast Responder<br>Viruslast <200 Kopien/ml | n=189 (69%)   | n=43 (43%)   | nicht quantifizierbar           |

| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:</b>  |   |  |                                 |
|--|---|--|---------------------------------|
| <b>Offene Phase bis Woche 96</b>   |   |  |                                 |
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>  | <b>Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=272)</b> | <b>Nicht-Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=99)</b> | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
| Viruslast Responder<br>Viruslast <400 Kopien/ml                                      | n=190 (70%)   | n=45 (45%)   | nicht quantifizierbar           |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl<br>Absolut, Mittelwerte                                | MW (SD)<br>204,7 (191,28)                               | MW (SD)<br>119,1 (201,76)                                    | nicht quantifizierbar           |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl<br>Relativ, Mittelwerte                                | MW (SD)<br>8,44 (6,409)                                 | MW (SD)<br>3,91 (4,760)                                      | -                               |
| Veränderung der CD8+ Zellzahl<br>Absolut, Mittelwert                                 | MW (SD)<br>115,3 (455,62)                               | MW (SD)<br>216,6 (486,14)                                    | -                               |
| Veränderung der CD4+/ CD8+<br>Zellzahl Absolut<br>Mittelwertsdifferenz               | MW (SD)<br>0,24 (0,223)                                 | MW (SD)<br>0,08 (0,134)                                      | -                               |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |   |  |                                 |
| Veränderung des EQ-5D VAS  | MW (SD)<br>9,7 (20,60)<br>p <0,0001*                    | MW (SD)<br>5,3 (19,25)<br>p=0,0304*                          | -                               |
| Veränderung des Functional<br>assessment of HIV infection<br>(FAHI)                  | MW (SD)<br>5,3 (23,97)<br>p=0,0019*                     | MW (SD)<br>4,9 (26,40)<br>p=0,1472*                          | -                               |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>   |   |  |                                 |
| Unerwünschte Ereignisse  | n=249 (92%)   | n=98 (99%)   | -                               |
| Schwerwiegende unerwünschte<br>Ereignisse  | n=92 (34%)  | n=48 (48%)   | -                               |
| Unerwünschte Ereignisse<br>DAIDS Grad 3 oder 4                                       | n=78 (29%)  | n=49 (49%)   | -                               |
| Studienabbruch wegen<br>unerwünschter Ereignisse                                     | n=14 (5%)   | n=12 (12%)   | -                               |
| Ereignisse der CDC-Kategorie C   | n=23 (8%)   | n=15 (15%)   | -                               |
| * gepaarter t-Test, Vergleich zu Baseline<br>MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; |   |  |                                 |

Das oberste Therapieziel laut gängiger Leitlinien ist die Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, um damit eine Erholung des Immunstatus zu erreichen bei gleichzeitiger Verminderung der Inflammation, die aufgrund einer HIV-Infektion bei Patienten vorliegt (<sup>7</sup>DAIG, et al., 2019; <sup>8</sup>EACS, 2019). Auch wenn dieses Ziel bei Patienten, die auf eine lange Therapieschichte zurückblicken und im Zuge einer antiretroviralen Therapie Resistenz-assoziierte Mutationen angehäuft haben, mitunter nur schwer zu erreichen ist, ist es umso wichtiger, die Viruslast auf einem möglichst niedrigem Niveau zu halten, nicht nur unter dem Aspekt einer weiteren Übertragbarkeit der Infektion auf andere Menschen, sondern auch um einem Fortschreiten der Erkrankung und der Akkumulation weiterer Resistenzmutationen entgegenzuwirken.

Der signifikante Abfall der Viruslast unter Fostemsavir zu Tag 8 gegenüber Baseline kann daher für diese besonders vulnerable Patientenpopulation als ein klinisch relevanter Wert eingestuft werden. Im Langzeitverlauf über Woche 96 weisen 40% in der nicht-randomisierten und 65% in der randomisierten Kohorte eine Viruslast <40 Kopien/ml auf bei gleichzeitig gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Sinkt die CD4-Zellzahl unter einen Schwellenwert von 200 Zellen/ $\mu$ l, so wird laut Leitlinien eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, um opportunistische Infektionen unter fortschreitendem Immundefekt möglichst zu verhindern (<sup>8</sup>EACS, 2019; <sup>9</sup>DAIG, et al., 2014). Neben dem virologischen Erfolg ist somit auch der immunologische Erfolg von besonders hoher Bedeutung, insbesondere bei der in der BRIGHT Studie eingeschlossenen Population, wie auch aus Tabelle 4-8 im Detail zu entnehmen ist. Im Mittel wiesen diese Patienten eine CD4-Zellzahl zu Baseline von 138,3 Zellen/ $\mu$ l auf, hatten daher einen bereits weit fortgeschrittenen Immundefekt und damit einhergehend ein deutlich erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression. Besonders ist daher der in Tabelle 4-2 aufgeführte mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl von 204,7 Zellen/ $\mu$ l bei Patienten der randomisierten Kohorte bzw. 119,1 Zellen/ $\mu$ l über 96 Wochen bei Patienten der nicht-randomisierten Kohorte hervorzuheben. Mitunter hat dieser Anstieg die Folge, dass Patienten, aufgrund der Erholung des Immunsystems auf eine medikamentöse Prophylaxe gegebenenfalls verzichten können. Damit einhergehend kann also auch die tägliche Tablettenzahl reduziert werden, was nicht nur einen positiven Einfluss auf das Adhärenz-Verhalten haben kann, sondern auch die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen kann.

Genau das zeigt sich in den Ergebnissen der beiden Endpunkte für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität, EQ-5D VAS und FAHI. Für beide Endpunkte konnte für beide Kohorten eine Verbesserung der Lebensqualität nach 96 Wochen im Vergleich zu Baseline festgestellt werden. Diese Verbesserung ist für den EQ-5D VAS in beiden Kohorten und für den FAHI in der randomisierten Kohorte statistisch signifikant.

Unter Berücksichtigung der Therapieschichte und der Krankheitschwere, insbesondere in der nicht-randomisierten Kohorte, sind die gezeigten Studienergebnisse für diese stark vorbehandelte, vulnerable Patientenpopulation mit weit fortgeschrittener HIV-Infektion in Ihrer Aussagekraft besonders hervorzuheben. Zusammengefasst zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Fostemsavir in den zentralen Morbiditätspunkten.

**Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC)**

Zur Unterstützung der Ergebnisse der offenen Phase der Studie 205888 (BRIGHTE) wurden, zeitlich versetzt, zwei separate MAICs durchgeführt. Es wurde jeweils eine systematische Literaturrecherche (SLR) zur Identifizierung von Studien, die eine stark-vorbehandelte Patientenpopulation einschließen, die sich eng an den Einschlusskriterien der Studie 205888 (BRIGHTE) orientiert. Die Studien wurden dann auf ihre Eignung für die Aufnahme in die MAIC-Analyse gefiltert, wobei Ein-/Ausschlusskriterien, die Frage, ob wesentliche Endpunkte berichtet wurden, und die klinische Bewertung durch Experten berücksichtigt wurden. Anschließend wurde, mit der Neugewichtung der individuellen Patientendaten der 205888 (BRIGHTE), ein MAIC durchgeführt, um so einen indirekten Behandlungsvergleich mit OBT behandelten Population durchzuführen. Für die Analysen wurden die Daten der randomisierten Kohorte und der nicht-randomisierten Kohorte der 205888 (BRIGHTE) kombiniert, um die verfügbare Stichprobengröße für die MAIC-Analysen zu maximieren.

**Vergleich zu *BENCHMRK-1* und *BENCHMRK-2*, und *TMB-301***

Details zur verwendeten Methodik für den MAIC mit *BENCHMRK-1* und *BENCHMRK-2*, sowie mit *TMB-301* und seiner Durchführung finden sich im Studienbericht zum MAIC (<sup>10</sup>HEOR, 2021).

Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirksamkeit von Fostemsavir + OBT der offenen Phase der 205888 (BRIGHTE) gegenüber Placebo + OBT (*BENCHMRK-1* und *BENCHMRK-2*) und gegenüber Ibalizumab + OBT (*TMB-301*) bei der Behandlung von HTE-Patienten abzuschätzen.

Durch die ausführliche Literaturrecherche wurden die *BENCHMRK-1* und *BENCHMRK-2*-Studien (<sup>2</sup>Steigbigel, et al., 2010) und die *TMB-301* (<sup>4</sup>Emu, et al., 2018) als am besten für den MAIC geeignet identifiziert. Für diese Studien, die eine vergleichbare Patientenpopulation aufweisen, liegen Ergebnisse nach 96 Wochen bzw. 24 Wochen vor.

Die untersuchten Endpunkte sind:

- Veränderung der CD4+ Zellzahl
- Supprimierte Patienten
- Anzahl der Studienabbrecher

Außerdem liegen Daten für den Vergleich von unerwünschten Ereignissen vor:

Vergleich mit Placebo + OBT (*BENCHMRK-1* und *BENCHMRK-2*):

- Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Erbrechen, Abdominale Distension, Fatigue)

Vergleich mit Ibalizumab + OBT (*TMB-301*):

- Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (Diarrhoe, Schwindel, Übelkeit)

#### Vergleich zu *BENCHMRK-1* und *BENCHMRK-2*

Für den MAIC wurden die individuellen Patientendaten in der 205888 (BRIGHTE) neu gewichtet, um anschließend den indirekten Vergleich mit dem gepoolten Placebo + OBT Behandlungsarm der *BENCHMRK-1* und *-2*-Studien durchzuführen. Die angewandte Methode wurde von Signorovitch (<sup>11</sup>Signorovitch, et al., 2010) und in dem technischen Support-Dokument der NICE DSU (<sup>12</sup>NICE DSU, 2016) beschrieben. Folgende Kovariablen wurden für den MAIC verwendet:

- Baseline Viruslast (Mittelwert; SD)
- Baseline CD4+ Zellzahl (Mittelwert; SD)
- Baseline Alter (Mittelwert; SD)
- Geschlecht (Anteil männlich)
- AIDS Erkrankung (Anteil AIDS Erkrankungen)
- Baseline GSS (Anteil mit GSS = 0, 1, 2 and  $\geq 3$ )
- Baseline PSS (Anteil mit PSS = 0, 1, 2 and  $\geq 3$ )

Nach dem Matching der Baseline Charakteristika unter Verwendung der aufgezählten Kovariablen wurden die adjustierten Ergebnisse der 205888 (BRIGHTE) und die Ergebnisse der *BENCHMRK-1/-2* Studien verglichen. Das Matching-Verfahren führte zu einer effektiven Stichprobengröße (ESS) von 126 für die 205888 (BRIGHTE) Studie, in den *BENCHMRK-1/-2* Studien waren 237 Patienten eingeschlossen.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Studien 205888 (BRIGHTE) und *BENCHMRK-1* und *-2* nach 96 Wochen

| Endpunkt  | <b>BENCHMRK-1/-2<br/>Placebo + OBT<br/>N=237</b> | <b>205888 (BRIGHTE) Adjustiert<br/>Fostemsavir + OBT<br/>N=126</b> |
|---|--|--|
| Veränderung der CD4+ Zellzahl<br>Mittelwert (95%-KI)  | 49 (35, 62)                                      | 184,78 (143,71, 225,86)  |
| Virologisch supprimiert*<br>Anteil (95%-KI)   | 26% (21%; 32%)                                   | 53,59% (45,05%; 61,93%)  |
| Studienabbrecher<br>Anteil (95%-KI)   | 17,3% (13%; 23%)                                 | 19,30% (13,40%; 26,99%)  |
| KI: Konfidenzintervall<br>* Virologisch supprimiert: <50 Kopien/ml<br>Fostemsavir + OBT: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE)<br>Placebo + OBT: Ergebnisse der <i>BENCHMRK-1/-2</i> -Studien nach 96 Wochen |  |  |

Tabelle 4-4: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo + OBT nach 96 Wochen

| Endpunkt   | Vergleich Fostemsavir + OBT (205888 (BRIGHTE) adjusted) vs Placebo + OBT (BENCHMRK-1/-2) |        |
|--|--|--------|
|  | Differenz/OR (KI)  | p-Wert |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl  | D: 135,78 (91,93; 179,63)  | <0,001 |
| Virologisch supprimiert*   | OR: 3,26 (2,08; 5,11)  | <0,001 |
| Studienabbrecher   | OR: 1,14 (0,66; 1,99)  | 0,634  |
| * Virologisch supprimiert: <50 Kopien/ml<br>KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für stetige Endpunkte); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte)<br>Fostemsavir + OBT: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE)<br>Placebo + OBT: Ergebnisse der BENCHMRK-1/-2-Studien nach 96 Wochen |  |        |

Für Fostemsavir + OBT zeigten sich im Vergleich zu Placebo + OBT signifikant bessere Ergebnisse. Nach 96 Wochen betrug die Veränderung der Anzahl der CD4+ Zellen (CD4) 185 Zellen/ $\mu$ l im Vergleich zu 49 Zellen/ $\mu$ l bei Placebo + OBT ( $p < 0,001$ ), und der Anteil der virologisch supprimierten Studienteilnehmer war mehr als doppelt so hoch (54% im Vergleich zu 26%;  $p < 0,001$ ). Der Anteil der Studienabbrecher war mit 19% für Fostemsavir + OBT und 17% für Placebo + OBT ( $p = 0,637$ ) vergleichbar.

Tabelle 4-5: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo + OBT nach 96 Wochen – arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse

| Unerwünschte Ereignisse | BENCHMRK-1/-2<br>Placebo + OBT<br>N=237              |                                       | 205888 (BRIGHTE) adjustiert<br>Fostemsavir + OBT<br>N=126 |                                      |
|-------------------------|--|---------------------------------------|---|--------------------------------------|
|                         | Anteil der Patienten mit Ereignis<br>n (%) [95% CI]* | Inzidenz<br>(pro 100 Patientenjahre)* | Anteil der Patienten mit Ereignis<br>n (%) [95% CI]**     | Inzidenz<br>(pro 100 Patientenjahre) |
| Diarrhoe                | 12 (5%) [3%; 9%]                                     | 4,5                                   | 5,4 (4,3%) [1,3%; 9,0%]                                   | 2,8                                  |
| Kopfschmerzen           | 12 (5%) [3%; 9%]                                     | 4,5                                   | 5,5 (4,3%) [1,3%; 9,0%]                                   | 3,0                                  |
| Übelkeit                | 11 (5%) [2%; 8%]                                     | 4,1                                   | 7,5 (6,0%) [2,8%; 12,1%]                                  | 4,1                                  |
| Fieber                  | 6 (3%) [1%; 5%]                                      | 2,2                                   | 0   | 0                                    |
| Erbrechen               | 5 (2%) [1%; 5%]                                      | 1,9                                   | 7 (2,0%) [0,8%; 4,1%]                                     | 1,5                                  |
| Abdominale Distension   | 4 (2%) [0%; 4%]                                      | 1,5                                   | 3,1 (2,5%) [0,5%; 6,8%]                                   | 1,5                                  |
| Fatigue                 | 2 (1%) [0%; 3%]                                      | 0,7                                   | 3,1 (2,5%) [0,5%; 6,8%]                                   | 1,5                                  |

\* Die für BENCHMRK-1/-2 berichteten Inzidenzwerte implizieren, dass jeder Patient nicht mehr als ein Ereignis hatte, was höchst unwahrscheinlich ist. Daher sind die Werte nur ergänzend dargestellt

\*\* Um die Konfidenzintervalle zu berechnen, wurden die effektive Anzahl der Patienten (n) und der effektive Stichprobenumfang auf die nächste ganze Zahl gerundet

Bei dem Vergleich der Sicherheitsdaten der beiden Studien BENCHMRK-1/-2 mit 205888 (BRIGHTE) zeigen sich trotz der methodischen Limitationen, keine sicherheitsrelevanten Signale.

Insgesamt zeigt Fostemsavir + OBT eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo + OBT. Das zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied nach 96 Wochen Nachbeobachtung, sowohl bei der mittleren Veränderung der CD4+ Zellzahl, als auch beim Anteil der virologisch supprimierten Patienten.

#### Vergleich zu TMB-301

Für den MAIC wurden die individuellen Patientendaten in der 205888 (BRIGHTE) neu gewichtet, um anschließend den indirekten Vergleich mit dem Ibalizumab + OBT Behandlungsarm der TMB-301 nach 24 Wochen durchzuführen. Die Studie TMB-301 war einarmig und nach einer Kontrollperiode (Tag 0-6) und einer Monotherapie-Periode mit Ibalizumab (Tag 7-13), beide unter der gegenwärtig versagenden Therapie, wurde mit Tag 14 die OBT eingeleitet.

Die angewandte Methode wurde von Signorovitch (<sup>11</sup>Signorovitch, et al., 2010) und in dem technischen Support-Dokument der NICE DSU (<sup>12</sup>NICE DSU, 2016) beschrieben. Folgende Kovariablen wurden für den MAIC verwendet:

- Baseline Viruslast (Mittelwert; SD)
- Baseline CD4+ Zellzahl (Mittelwert; SD)
- Baseline Alter (Mittelwert; SD)
- Geschlecht (Anteil männlich)
- Baseline OSS (Anteil mit OSS = 0, 1, 2 and  $\geq 3$ )

Nach dem Matching der Baseline Charakteristika unter Verwendung der aufgezählten Kovariablen wurden die adjustierten Ergebnisse der 205888 (BRIGHTE) und die Ergebnisse der TMB-301 verglichen. Das Matching-Verfahren führte zu einer effektiven Stichprobengröße (ESS) von 236 für die 205888 (BRIGHTE) Studie, in der Studie TMB-301 waren 40 Patienten eingeschlossen.

Tabelle 4-6: Ergebnisse der Studien 205888 (BRIGHTE) und TMB-301 nach 24 Wochen

| Endpunkt  | TMB-301<br>Ibalizumab + OBT<br>24 Wochen<br>N=40 | 205888 (BRIGHTE)<br>Fostemsavir + OBT<br>N=236 |                         |
|---|--|--|-------------------------|
|   |  | Adjustiert – 24 Wochen                         | Adjustiert – 96 Wochen  |
| Veränderung der CD4+<br>Zellzahl<br>Mittelwert (95%-KI)   | 62 (-4; 128)†                                    | 69,05 (52,31; 85,78)                           | 176,25 (144,63; 207,88) |
| Virologisch<br>supprimiert*<br>Anteil (95%-KI)  | 43% (27%; 59%)                                   | 51,53% (45,43%; 57,58%)                        | 55,83% (49,73%; 61,75%) |
| Studienabbrecher<br>Anteil (95%-KI)   | 12,5% (4%; 27%)                                  | 5,10% (3,07%; 8,37%)                           | 17,60% (13,51%; 22,60%) |
| KI: Konfidenzintervall<br>* Virologisch supprimiert: <50 Kopien/ml<br>† Berechnet mit Mittelwert und Standardabweichung basierend auf der t-Verteilung<br>Fostemsavir + OBT: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) nach 24<br>und 96 Wochen<br>Ibalizumab + OBT: Ergebnisse der TMB-301 nach 24 Wochen |  |  |                         |

Tabelle 4-7: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Ibalizumab + OBT nach 24 Wochen

| Endpunkt                      | Vergleich Fostemsavir + OBT (205888 (BRIGHTE)) vs Ibalizumab + OBT (TMB-301) |        |
|-------------------------------|--|--------|
|                               | Differenz/OR (KI)  | p-Wert |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl | D: 7,05 (-60,88; 74,98)  | 0,834  |
| Virologisch supprimiert*      | OR: 1,44 (0,74; 2,80)  | 0,284  |
| Studienabbrecher              | OR: 0,38 (0,13; 1,09)  | 0,073  |

\* Virologisch supprimiert: <50 Kopien/ml  
KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für stetige Endpunkte); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte)  
Fostemsavir + OBT: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE)  
Ibalizumab + OBT: Ergebnisse der TMB-301 nach 24 Wochen

In allen drei untersuchten Endpunkten zeigten sich für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Ibalizumab + OBT bessere Ergebnisse, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant. Nach 24 Wochen betrug die Veränderung der Anzahl der CD4+ Zellen 69 Zellen/ $\mu$ l im Vergleich zu 62 Zellen/ $\mu$ l bei Ibalizumab + OBT ( $p=0,834$ ), ebenso war der Anteil der virologisch supprimierten Studienteilnehmer unter Fostemsavir + OBT höher (52% im Vergleich zu 43%;  $p=0,284$ ). Am deutlichsten war der Unterschied beim Anteil der Studienabbrecher, der unter Ibalizumab + OBT mit 12,5% mehr als doppelt so groß war als mit 5,1% für Fostemsavir + OBT ( $p=0,073$ ).

Betrachtet man die weitere Entwicklung dieser Endpunkte in der 20588 (BRIGHTE), so zeigte sich eine weitere deutliche Verbesserung der CD4+ Zellzahl und der Anzahl der virologisch supprimierten Patienten bis Woche 96. Ein Vergleich über diesen längeren Zeitraum mit Ibalizumab + OBT war nicht möglich, da für Ibalizumab keine Daten zu Woche 96 vorliegen.

Tabelle 4-8: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Ibalizumab + OBT nach 24 Wochen – arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse

| Unerwünschte Ereignisse | TMB-301<br>Ibalizumab + OBT<br>N=40                  | 205888 (BRIGHTE)<br>Fostemsavir + OBT<br>Adjustiert – 24 Wochen<br>N=236 |                                      |
|-------------------------|--|--|--------------------------------------|
|                         | Anteil der Patienten mit Ereignis<br>n (%) [95% CI]* | Anteil der Patienten mit Ereignis<br>n (%) [95% CI]*                     | Inzidenz<br>(pro 100 Patientenjahre) |
| Diarrhoe                | 3 (7,5)<br>[1,6; 20,4]                               | 9,7 (4,1)<br>[2,1; 7,7]  | 12,5                                 |
| Schwindel               | 3 (7,5)<br>[1,6; 20,4]                               | 2,0 (0,9)<br>[0,1; 3,0]  | 1,9                                  |
| Übelkeit                | 2 (5,0)<br>[0,6; 16,9]                               | 14,8 (6,3)<br>[3,6; 10,3]  | 19,3                                 |

\*um die Konfidenzintervalle zu berechnen, wurden die effektive Anzahl der Patienten (n) und der effektive Stichprobenumfang auf die nächste ganze Zahl gerundet

Bei dem Vergleich der Sicherheitsdaten der beiden Studien TMB-301 mit 205888 (BRIGHTE) zeigen sich trotz der methodischen Limitationen, keine sicherheitsrelevanten Signale.

Insgesamt zeigt Fostemsavir + OBT in beiden Vergleichen eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo + OBT bzw. Ibalizumab + OBT. Das zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied nach 96 Wochen Nachbeobachtung gegen Placebo + OBT, sowohl bei der mittleren Veränderung der CD4+ Zellzahl, als auch beim Anteil der virologisch supprimierten Patienten und in einem numerischen Vorteil gegenüber Ibalizumab + OBT nach 24 Wochen.

### **Vergleich zu VIKING-3**

Details zur verwendeten Methodik für den MAIC mit VIKING-3 und seiner Durchführung finden sich im Studienbericht zum MAIC (13HEOR, 2021).

Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirksamkeit von Fostemsavir + OBT der offenen Phase der 205888 (BRIGHTE) im Vergleich zu einer OBT in der Dolutegravir (DTG) als eine Komponente enthalten ist, nach 24 bzw. 48 Wochen, bei der Behandlung von stark vorbehandelten Patienten abzuschätzen. Die in der Studie VIKING-3 untersuchte Behandlung mit OBT inkl. DTG stellt, im Vergleich zu einer Behandlung mit Fostemsavir + OBT, eine OBT nach aktuellem Standard dar. DTG ist seit Januar 2014 zugelassen, und stellt auch in der Behandlung von stark vorbehandelten Patienten eine bewährte Komponente einer OBT dar. In fünf Studien der Phase III/IIIB bei Erwachsenen konnte für DTG eine überlegene Wirksamkeit gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen

einer konventionellen Dreifachtherapie gezeigt werden (<sup>14</sup>Clotet, et al., 2014;<sup>15</sup>Molina, et al., 2014;<sup>16</sup>Orrell, et al., 2017;<sup>17</sup>Walmsley, et al., 2016;<sup>18</sup>Walmsley, et al., 2013;<sup>19</sup>Aboud, et al., 2019;<sup>20</sup>Cahn, et al., 2013). Darüber hinaus zeigten sich nur wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil (<sup>21</sup>Lopes, et al., 2020). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wurde Dolutegravir der bisher umfangreichste Zusatznutzen einer antiretroviralen Substanz zur Behandlung von HIV zugesprochen (<sup>22</sup>G-BA, 2014;<sup>23</sup>G-BA, 2015). Im Rahmen der initialen OBT der 205888 (BRIGTHE) Studie erhielten 82% der Patienten DTG als Teil dieser Behandlung.

Die untersuchten Endpunkte sind:

- Veränderung der CD4+ Zellzahl
- Supprimierte Patienten
- Anzahl der Patienten mit virologischem Versagen
- Anzahl der Studienabbrecher

Außerdem liegen Daten für den Vergleich von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Sicherheit vor:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Cellulitis, Dehydration, Pneumonie, Fieber, Akutes Nierenversagen)
- Tod, Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Durch die ausführliche Literaturrecherche wurden die Studie VIKING-3 (<sup>3</sup>ViiV, 2013;<sup>24</sup>Castagna, et al., 2014) als für den MAIC geeignet identifiziert. Für diese Studie, die eine vergleichbare Patientenpopulation aufweist, liegen Ergebnisse nach 24 und 48 Wochen vor.

Für den MAIC wurden die individuellen Patientendaten in der 205888 (BRIGTHE) neu gewichtet, um anschließend den indirekten Vergleich mit dem OBT inkl. DTG-Behandlungsarm der Studie VIKING-3 durchzuführen. Die angewandte Methode wurde von Signorovitch (<sup>11</sup>Signorovitch, et al., 2010) und in dem technischen Support-Dokument der NICE DSU (<sup>12</sup>NICE DSU, 2016) beschrieben.

Folgende Kovariablen wurden für die Adjustierung der BRIGTHE Studienpopulation im MAIC verwendet:

- Baseline Viruslast (log<sub>10</sub> Kopien/ml)
- Baseline CD4+ Zellzahl
- Baseline Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- AIDS Erkrankung

- Anzahl neuer aktiver ARVs in der initialen OBT (Gesamt-Suszeptibilitäts-Score (OSS<sub>neu</sub>))

Nach dem Angleichen der Studienpopulationen bezüglich des Einschlusskriteriums Viruslast bei Screening und dem Matching der Baseline Charakteristika unter Verwendung der aufgezählten Kovariablen wurden die adjustierten Ergebnisse der 205888 (BRIGHTE) und die Ergebnisse der VIKING-3 verglichen. Durch das Angleichen und das Matching verringerte sich die Zahl der Patienten in der BRIGHTE von N=371 (randomisierte + nicht randomisierte Kohorte) auf eine effektive Fallzahl von n=78.

Tabelle 4-9: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBT im Vergleich zu OBT inkl. DTG nach 24 Wochen

| Endpunkt<br>24 Wochen   | OBT inkl. DTG<br>VIKING-3        | FTR + OBT<br>205888 (BRIGHTE)      | Differenz/OR<br>(95% KI) | p-Wert |
|---|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------|
|   | n=183                            | n=78                               |                          |        |
| Mittlere Veränderung<br>der CD4+ Zellzahl<br>(Zellen/µl) [SD]<br>(95% KI)   | 81,00 [117,94]<br>(63,80; 98,20) | 101,40 [202,14]<br>(79,81; 123,00) | 20,40<br>(-7,07; 47,88)  | 0,146  |
| Anteil virologisch<br>supprimierter Patienten*<br>(95% KI)  | 68,85<br>(61,60; 75,48)          | 65,33<br>(60,15; 70,26)            | 0,85<br>(0,49; 1,47)     | 0,568  |
| Anteil<br>virologischer Versager<br>(95% KI)  | 19,67<br>(14,17; 26,18)          | 5,49<br>(3,37; 8,38)               | 0,24<br>(0,12; 0,45)     | <0,001 |
| Anteil<br>Studienabbrecher<br>(95% KI)  | 17,49<br>(12,28; 23,78)          | 4,61<br>(2,68; 7,32)               | 0,23<br>(0,10; 0,54)     | 0,001  |
| * Virologisch suppressierte Patienten: <50 Kopien/ml<br>KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für mittlere Veränderung); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte)<br>OBT inkl. DTG: Ergebnisse der VIKING-3 Studie nach 24 Wochen<br>FTR + OBT: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) |                                  |                                    |                          |        |

Tabelle 4-10: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBТ im Vergleich zu OBТ inkl. DTG nach 48 Wochen

| Endpunkt<br>48 Wochen   | OBТ inkl. DTG<br>VIKING-3          | FTR + OBТ<br>205888 (BRIGHTЕ)       | Differenz/OR<br>(95% KI) | p-Wert |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|
|   | n=183                              | n=78                                |                          |        |
| Mittlere Veränderung<br>der CD4+ Zellzahl<br>(Zellen/ $\mu$ l) [SD]<br>(95% KI)   | 114,80 [130,69]<br>(95,74; 133,86) | 141,66 [299,38]<br>(108,99; 174,33) | 26,86<br>(-10,79; 64,52) | 0,162  |
| Anteil virologisch<br>supprimierter Patienten*<br>(95% KI)  | 63,39<br>(55,96; 70,37)            | 69,81<br>(64,76; 74,52)             | 1,34<br>(0,78; 2,30)     | 0,297  |
| Anteil<br>virologischer Versager<br>(95% KI)  | 22,40<br>(16,58; 29,14)            | 7,25<br>(4,78; 10,44)               | 0,27<br>(0,15; 0,48)     | <0,001 |
| Anteil<br>Studienabbrecher<br>(95% KI)  | 22,40<br>(16,58; 29,14)            | 6,19<br>(3,93; 9,21)                | 0,23<br>(0,11; 0,47)     | <0,001 |
| * Virologisch suppressierte Patienten: <50 Kopien/ml<br>KI: Konfidenzintervall; D: Differenz (für mittlere Veränderung); OR: Odds Ratio (für binäre Endpunkte)<br>OBТ inkl. DTG: Ergebnisse der VIKING-3 Studie nach 48 Wochen<br>FTR + OBТ: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTЕ) |                                    |                                     |                          |        |

Für Fostemsavir + OBТ zeigten sich im Vergleich zu OBТ inkl. DTG nach 24 Wochen (OR=0,24; p<0.001) und nach 48 Wochen (OR=0,27; p<0.001) signifikant bessere Ergebnisse für den Anteil von Patienten mit virologischem Versagen. Ebenso war zu beiden Zeitpunkten die Anzahl an Studienabbrechern unter FTR + OBТ signifikant geringer (OR=0,23; p=0.001 bzw. OR=0,23; p<0.001). Die Veränderung der Anzahl der CD4+ Zellen (CD4) war zu beiden Zeitpunkten unter FTR + OBТ höher als unter OBТ inkl. DTG (um 20,40 Zellen/ $\mu$ l nach 24 Wochen und um 26,86 Zellen/ $\mu$ l nach 48 Wochen). Der Anteil der virologisch suppressierten Patienten war nach 24 Wochen unter FTR + OBТ noch etwas geringer (OR=0,85; p=0,568), nach 48 Wochen waren jedoch im Vergleich zu OBТ inkl. DTG bereits mehr Patienten mit FTR + OBТ virologisch suppressiert (OR=1,34; p=0,297). Diesem Unterschied liegen zwei gegenläufige Entwicklungen in der Anzahl der virologisch suppressierten Patienten zu Grunde. Während die Anzahl der virologisch suppressierten Patienten unter FTR + OBТ von Woche 24 bis Woche 48 zugenommen hat, verringerte sich diese im selben Zeitraum unter OBТ inkl. DTG. Wie in den Studienergebnissen der 205888 (BRIGHTЕ) zu erkennen ist, steigerte sich der Anteil von virologisch suppressierten Patienten von Woche 48 bis Woche 96 noch weiter. Wie in der folgenden Tabelle 4-11 dargestellt, gilt dies insbesondere auch für die, für den MAIC mit der VIKING-3 Studie adjustierte Population der Studie 205888 (BRIGHTЕ).

Tabelle 4-11: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBТ nach 96 Wochen

| Endpunkt<br>96 Wochen   | FTR + OBТ<br>205888 (BRIGHTЕ)       |
|---|-------------------------------------|
|   | n=78                                |
| Mittlere Veränderung der CD4+ Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l)<br>[SD] (95% KI)   | 196,66<br>[437,83] (147,73; 245,59) |
| Anteil virologisch supprimierter Patienten* (95% KI)  | 80,00 (75,47; 84,02)                |
| Anteil virologischer Versager (95% KI)  | 9,96 (7,06; 13,54)                  |
| Anteil Studienabbrecher (95% KI)  | 8,26 (5,62; 11,61)                  |
| * Virologisch suppressierte Patienten: <50 Kopien/ml<br>KI: Konfidenzintervall<br>FTR + OBТ: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTЕ) |                                     |

Es zeigte sich auch, dass der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen und der Anteil der Studienabbrecher trotz doppelt so langer Beobachtungszeit nur geringfügig gestiegen ist. Im Vergleich zu Woche 48, erhöhte sich der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen bis Woche 96 nur um 2,71% (von 7,25% auf 9,96%) und der Anteil der Studienabbrecher nur um 2,07% (von 6,19% auf 8,26%).

Insgesamt zeigt FTR + OBТ eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu OBТ inkl. DTG. Das zeigt sich in den statistisch signifikanten Unterschieden bei der Anzahl der virologischen Versager und der Studienabbrecher nach 24 und 48 Wochen. Zusätzlich war der Anteil der virologisch supprimierten Patienten nach 48 Wochen unter FTR + OBТ höher als unter OBТ inkl. DTG.

Tabelle 4-12: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBТ im Vergleich zu OBТ inkl. DTG nach 48 Wochen – schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

| Endpunkt<br>48 Wochen                  | OBТ inkl. DTG<br>VIKING-3 | FTR + OBТ<br>205888 (BRIGHTE) | Odds Ratio<br>(95% KI)  | p-Wert |
|--|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------|
|  | n=183                     | n=78                          |                         |        |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 0,213<br>(0,156; 0,280)   | 0,289<br>(0,242; 0,339)       | 1,499<br>(0,833; 2,698) | 0,177  |
| Cellulitis                             | 0,000<br>(0,000; 0,020)   | 0,015<br>(0,005; 0,034)       | -                       | -      |
| Dehydration                            | 0,016<br>(0,003; 0,047)   | 0,000<br>(0,000; 0,010)       | -                       | -      |
| Pneumonie                              | 0,027<br>(0,009; 0,063)   | 0,015<br>(0,005; 0,034)       | 0,545<br>(0,177; 1,677) | 0,290  |
| Fieber                                 | 0,016<br>(0,003; 0,047)   | 0,000<br>(0,000; 0,010)       | -                       | -      |
| Akutes Nierenversagen*                 | 0,006<br>(0,000; 0,030)   | 0,003<br>(0,000; 0,016)       | 0,570<br>(0,053; 6,186) | 0,644  |

\* Als „Renal failure acute“ und „Acute kidney injury“ berichtet  
KI: Konfidenzintervall  
OBТ inkl. DTG: Ergebnisse der VIKING-3 Studie nach 48 Wochen  
FTR + OBТ: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE)

Tabelle 4-13: Ergebnisse des MAIC für Fostemsavir (FTR) + OBТ im Vergleich zu OBТ inkl. DTG nach 48 Wochen – Sicherheit

| Endpunkt<br>48 Wochen                         | OBТ inkl. DTG<br>VIKING-3 | FTR + OBТ<br>205888 (BRIGHTE) | Odds Ratio<br>(95% KI)  | p-Wert |
|---|---------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------|
|   | n=183                     | n=78                          |                         |        |
| Tod   | 0,011<br>(0,001; 0,039)   | 0,019<br>(0,007; 0,039)       | 1,720<br>(0,353; 8,392) | 0,502  |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse | 0,044<br>(0,019; 0,084)   | 0,041<br>(0,023; 0,067)       | 0,930<br>(0,312; 2,774) | 0,896  |

KI: Konfidenzintervall  
OBТ inkl. DTG: Ergebnisse der VIKING-3 Studie nach 48 Wochen  
FTR + OBТ: Adjustierte (matching-adjusted) Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE)

Bei dem Vergleich der Sicherheitsdaten der Studie Viking-3 mit 205888 (BRIGHTE) zeigen sich trotz der methodischen Limitationen, keine sicherheitsrelevanten Signale. Damit bestätigt sich die gute Verträglichkeit von Fostemsavir aus der Studie 205888 (BRIGHTE), die besonders in einer Population von stark vorbehandelten Patienten mit weit fortgeschrittener

HIV-Infektion und limitierten Therapieoptionen von großer Bedeutung ist, nicht nur in Hinblick auf behandlungsbedürftige Komorbiditäten sondern vor allem in Bezug auf eine gute Langzeitverträglichkeit der verbleibenden Therapieoptionen.

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

Besonders für stark vorbehandelte Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, die keine ausreichenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung haben, um ein supprimierendes Regime zu bilden, besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an neuen hoch wirksamen und gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen. Insbesondere auf Grund von Resistenzen und Kreuzresistenzen besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die Entwicklung antiretroviraler Substanzen mit neuartigem Wirkmechanismus (<sup>25</sup>Wensing, et al., 2016; <sup>26</sup>Stolbach, et al., 2015). Dies geht auch aus den aktuellen Leitlinien hervor, die eine klare Empfehlung zur Behandlungsstrategie bei Patienten, mit stark limitierten oder keinerlei Optionen vorgeben. Es sollte bestenfalls eine zusätzliche neue, auf dem Markt verfügbare Substanz im Folgeregime eingesetzt werden, die keine Kreuzresistenzen mit anderen vorhandenen Klassen aufweist, um eine funktionelle Monotherapie und ein damit einhergehendes, erhöhtes Risiko für eine weitere Resistenzakkumulation und eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern (<sup>8</sup>EACS, 2019).

Die positiven Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) zeigen, in einer Patientenpopulation, der ohne Fostemsavir keine stabil supprimierende antiretrovirale Therapie zur Verfügung steht, sowohl eine statistisch signifikant bessere antiretrovirale Wirkung von Fostemsavir im Rahmen der randomisierten, verblindeten Phase gegenüber Placebo, als auch eine hohe Wirksamkeit über 96 Wochen, mit einem Anteil an virologisch supprimierten Patienten (Viruslast <40 Kopien/ml) von 65% in der randomisierten Kohorte und 40% in der nicht-randomisierten Kohorte.

Die hohe Wirksamkeit wird zudem durch die Ergebnisse der durchgeführten MAICs gestützt die eine Überlegenheit von Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo/Ibalizumab + OBT sowie OBT inkl. DTG gezeigt haben.

Zusammenfassend ergibt sich unter Berücksichtigung der Limitationen durch das Studiendesign ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

## 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.*

Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fostemsavir, das in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert ist, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Fostemsavir durchgeführt, um zu ermitteln, ob neben der Zulassungsstudie weitere Evidenz verfügbar ist.

#### **Patientenpopulation**

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

#### **Intervention und Vergleichstherapie**

Die zu bewertende Intervention ist Behandlung von Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur

Verfügung steht. Die empfohlene Dosis von Fostemsavir ist 600 mg (eine Tablette), zweimal täglich.

Als Vergleichstherapie wird 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 herangezogen. Eine solche Therapie wird im Weiteren auch als Optimierte Hintergrundtherapie (OBT= optimized background therapy) bezeichnet.

### **Endpunkte**

Die nachfolgend aufgeführten Endpunkte wurden als patientenrelevant eingestuft und in der Studie 205888 (BRIGHTE) untersucht.

### ***Mortalität***

- Todesfälle/Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

### **Morbidität**

- Viruslast
- CD4+ Zellzahl
- CD8+ Zellzahl
- CD4+/CD8+ Verhältnis

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- EQ-5D VAS
- Functional assessment of HIV infection (FAHI)

### **Unerwünschte Ereignisse**

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von DAIDS Grad 3 oder 4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- CDC Klasse C Ereignisse

### **Studientypen**

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs, Evidenzstufe Ib) eingeschlossen.

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

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

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

Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

| Einschlusskriterien |   |
|---------------------|---|
| E1                  | <p><b>Patientenpopulation:</b><br/>Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist.</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p> |
| E2                  | <p><b>Intervention:</b><br/>Fostemsavir ist 600 mg 2x täglich</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>  |

| Einschlusskriterien |   |
|---------------------|---|
| E3                  | <p><b>Vergleichstherapie:</b><br/>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.</p> <p>Begründung: Entspricht der Zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet</p>   |
| E4                  | <p><b>Endpunkte:</b><br/>Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 Verfo des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul> <p>Bezug genommen werden.</p> |
| E5                  | <p><b>Studientyp:</b><br/>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).</p> <p>Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfo).</p>   |
| E6                  | <p><b>Studiendauer:</b><br/>Mindestens 48 Wochen</p> <p>Begründung: Aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten mit HIV-1, wird eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen für erforderlich gehalten.</p>  |

| <b>Ausschlusskriterien</b>   |  |
|--|--|
| A1   | Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht). |
| A2   | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.  |
| A3   | Duplikat.  |
| Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1 -E6 nicht erfüllten. |  |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Substanz Fostemsavir in der Indikation HIV wurde am 29.01.2021 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Diese Suche nutzt, soweit vorhanden, Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Medline wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien\_Modul4\AWG\_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A\_Cochrane\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 29.01.2021 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A\_Medline\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 29.01.2021 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A\_Embase\_Anhang\_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 29.01.2021 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.)

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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.*

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff in folgenden Studienregistern durchgeführt.

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)

Außerdem wurde das Clinical Data Suchportal der EMA und Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die über die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert wurden.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 29.01.2021

Im Verzeichnis Modul5\Dateien\_Modul4\AWG\_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

Für die Suche nach RCT:

- M4A\_clinicaltrials.gov\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 29.01.2021 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A\_EU-CTR\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 29.01.2021 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A\_WHO ICTRP\_Anhang\_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 29.01.2021 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

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

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

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

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde am 29.01.2021 nach der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen BRIGHT Studie sowie dem Wirkstoff Fostemsavir durchsucht. Hierbei konnten keine zusätzlichen Informationen gefunden werden.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihrer Titel und, sofern vorhanden, ihrer Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F. Das Verzerrungspotential der Studie 205888 (BRIGHTE) wird für die randomisierte Phase analysiert. Die Ergebnisse der offenen Phase bis Woche 96 gelten aufgrund des Studiendesigns für diese Phase (offen, nicht kontrolliert) generell als potenziell hoch verzerrt.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

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

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

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

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

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

Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E unten dargestellt.

Die Methodik der Studie wird vorwiegend basierend auf dem Studienbericht, sowie der Primärpublikation beschrieben.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

*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.*

#### **Charakteristika der Studienpopulationen:**

Die Patientencharakteristika werden anhand demographischer Angaben sowie der Krankheitslast jeweils zu Studienbeginn beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität

- Abstammung
- Baseline-Viruslast
- Baseline CD4+ Zellzahl
- AIDS Historie
- Aktive ARV Klassen in Initial OBT

### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:**

Als patientenrelevante Endpunkte werden Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit/Verträglichkeit und Mortalität dargestellt. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden berichtet (jeweils für die Endpunkte, für die entsprechend der Evidenzbasis je Patiententeilpopulation Daten verfügbar sind):

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Tabelle 4-15: Im Dossier dargestellte patientenrelevante Endpunkte

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Details</b>                                  |
|--|---|
| <b>Mortalität</b>  |   |
| Todesfälle/<br>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>(tödlich) | Häufigkeiten                                    |
| <b>Morbidität</b>  |   |
| Viruslast  | Responderrate<br>Veränderung gegenüber Baseline |
| CD4+ Zellzahl  | Veränderung gegenüber Baseline                  |
| CD8+ Zellzahl  | Veränderung gegenüber Baseline                  |
| CD4+/CD8+ Verhältnis   | Veränderung gegenüber Baseline                  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                          |   |
| EQ-5D VAS  | Veränderung gegenüber Baseline                  |
| Functional assessment of HIV infection (FAHI)                      | Veränderung gegenüber Baseline                  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>                                     |   |
| Unerwünschte Ereignisse  | Häufigkeiten                                    |
| Unerwünschte Ereignisse von<br>DAIDS Grad 3 oder 4                 | Häufigkeiten                                    |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                             | Häufigkeiten                                    |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse                      | Häufigkeiten                                    |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem<br>Interesse                | Häufigkeiten                                    |

| Endpunkt                | Details      |
|-------------------------|--------------|
| CDC Klasse C Ereignisse | Häufigkeiten |

**Mortalität:****Todesfälle**

Anzahl der Todesfälle jeglicher Art, die im Rahmen der Studie ab dem Zeitpunkt der ersten Einnahme von Studienmedikation aufgetreten sind.

- Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8)
- Während der offenen Phase (Baseline bis Woche 96)

**Morbidität:*****Viruslast Responderrate <40 Kopien/ml, <200 Kopien/ml, <400 Kopien/ml***

Die Viruslast ist ein anerkanntes Kriterium für Morbidität und Mortalität. Es hat sich gezeigt, dass eine hohe Viruslast in Kombination mit einer niedrigen CD4-Zellzahl das Risiko für das Fortschreiten einer HIV-Infektion bis hin zum Eintreten AIDS-definierender Ereignisse und Tod signifikant erhöht (<sup>27</sup>Mellors, et al., 1997). Seit der Einführung einer hochwirk-samen antiretroviralen Therapie sind klinische Studien im Bereich der HIV-Infektion in der Regel nicht mehr darauf ausgerichtet, einen Effekt im Sinne einer Verhinderung AIDS-definierender Ereignisse nachzuweisen. Hierfür sind die Ereignishäufigkeiten bei diesem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf im Rahmen einer Studiendauer von 48 oder auch 96 Wochen oft nicht ausreichend. Die in klinischen Studien erhobenen Endpunkte zum virologischen Ansprechen bzw. Versagen besitzen einen deutlich höheren prädiktiven Wert bzgl. der Verhinderung von AIDS-definierenden Ereignissen und Todesfällen, da diese über die unmittelbare Studiendauer hinaus validierte Vorhersagen erlaubt. Daher ist die Verwendung von bewährten und etablierten Surrogatparametern wie der Viruslast unabdingbar, um eine rechtzeitige Beurteilung des Krankheitsverlaufs zu ermöglichen (<sup>28</sup>G-BA, 2004). Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen, Absinken der Viruslast unter einen definierten Schwellenwert, bzw. Versagen, Anstieg der Viruslast über einen definierten Schwellenwert als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen mit Dolutegravir (<sup>22</sup>G-BA, 2014;<sup>29</sup>G-BA, 2018;<sup>30</sup>G-BA, 2020) im Anwendungsgebiet von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) anerkannt. Das Absinken der Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (<sup>7</sup>DAIG, et al., 2019;<sup>31</sup>EMA, 2016;<sup>32</sup>IQWiG, 2012).

Die Messung der Viruslast im Blut, lässt Aussagen über den Krankheitsverlauf zu. In der BRIGHTE Studie war der primäre Endpunkt die Veränderung Viruslast (log<sub>10</sub> Kopien/ml), der sekundäre Endpunkt war der Abfall der Viruslast unter <40 Kopien/ml, bzw. <200 Kopien/ml oder <400 Kopien/ml. Folgende Rationales liegen diesen Grenzwerten zugrunde:

- **Viruslast log<sub>10</sub> (Kopien/ml) Abfall gegenüber Baseline**  
Der Abfall der Viruslast in log<sub>10</sub>-Stufen wird in klinischen Studien herangezogen, um die Potenz eines einzelnen Wirkstoffes in Form von (funktionellen) Monotherapiephasen zu untersuchen. In der BRIGHTE Studie wurde dies anhand der ersten acht Tage evaluiert, indem Fostemsavir zweimal täglich zum versagenden Regime hinzugegeben wurde (<sup>33</sup>Kozal, et al., 2020).
- **Viruslast <40 Kopien/ml**  
Laut Leitlinien sollte die Viruslast unter einem Wert von 50 Kopien/ml liegen. Je nach eingesetztem Assay können jedoch auch quantitativ weniger als 40 Kopien/ml nachgewiesen werden. Dies wurde auch in der BRIGHTE Studie über 96 Wochen evaluiert (<sup>7</sup>DAIG, et al., 2019).
- **Viruslast <200 Kopien/ml**  
Es ist mittlerweile anerkannt, dass HIV-positive Menschen, die eine Viruslast <200 Kopien/ml aufweisen nicht mehr infektiös sind und die HIV-Infektion somit nicht auf ihren Partner übertragen können. Daher wurde ebenfalls ein Abfall der Viruslast über 96 Wochen auf unter 200 Kopien/ml untersucht (<sup>34</sup>Rodger, et al., 2019).
- **Viruslast <400 Kopien/ml**  
Aufgrund des Einschlusskriteriums, dass Studienteilnehmer zu Baseline eine Viruslast von  $\geq 400$  Kopien/ml aufweisen mussten, wurde in der BRIGHTE Studie das virologische Ansprechen anhand eines Abfalls der Viruslast über 96 Wochen unter einen Wert von 400 Kopien/ml ebenfalls evaluiert (<sup>33</sup>Kozal, et al., 2020).

### ***Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline***

Die CD4+ Zellzahl ist ein gut validierter Surrogatendpunkt für den immunologischen Status des Patienten. So zeigt die Veränderung der CD4+ Zellzahl das immunologische Ansprechen unter einer antiretroviralen Therapie. Daher sollte die CD4+ Zellzahl stets zusammen mit der Viruslast im Rahmen der Diagnostik und der Therapieplanung untersucht werden (<sup>7</sup>DAIG, et al., 2019;<sup>8</sup>EACS, 2019;<sup>28</sup>G-BA, 2004;<sup>31</sup>EMA, 2016). Bei Werten unter 200 Zellen/ $\mu$ l steigt u.a. das Risiko des Auftretens AIDS-definierender Erkrankungen und einer Krankheitsprogression bis hin zum Tod (<sup>35</sup>Hoffmann, et al., 2018).

### ***Veränderung der CD8+ Zellzahl und der CD4+/CD8+-Ratio gegenüber Baseline***

Die CD8+ Zellzahl hat sich als gut validierter Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und stellt ein Maß der ("quantitativen") Funktion des Immunsystems dar (T-Suppressorzellen) (<sup>28</sup>G-BA, 2004). Die CD8+ Zellzahl wird oftmals in Relation zur CD4+ Zellzahl gesetzt und in Form der CD4+/CD8+-Ratio als Marker für die Erholung des Immunsystems angegeben. Die Ratio stellt ebenfalls einen gut validierten Surrogatparameter dar (<sup>28</sup>G-BA, 2004). Bei jeder aktiven HIV-Infektion kommt es daher zu einem dramatischen Abfall der T-Helferzellen und somit zu einer schweren Störung des Abwehrsystems des Körpers. Für die diagnostische Beurteilung der Aktivität einer HIV-Infektion ist daher die regelmäßige Kontrolle des Immunstatus erforderlich (<sup>7</sup>DAIG, et al., 2019).

**Patientenberichtete Endpunkte**

Im Kontext der Erhaltungstherapie ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt die Aufrechterhaltung auch im Sinne einer Nicht-Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar.

***Veränderung des EQ-5D gegenüber Baseline zu Woche 96***

Der EQ-5D ist unmittelbar patientenrelevant, da er vom Patienten selbst berichtet wird und dessen Lebensqualität widerspiegelt.

Der EQ-5D ist ein allgemein einsetzbares Standardinstrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<http://www.euroqol.org>). Die Lebensqualität wird anhand von fünf Dimensionen (Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) abgefragt. Die Lebensqualität wird durch einen gewichteten Summenscore der fünf Dimensionen (Utility Score) (<sup>36</sup>Mielck, et al., 2010) und mittels einer visuellen Analogskala (VAS), die den gesamtheitlichen Gesundheitszustand misst (<sup>37</sup>Herdman, et al., 2011), abgebildet.

***Veränderung des FAHI gegenüber Baseline zu Woche 96***

Auch der FAHI ist unmittelbar patientenrelevant, da die Fragen vom Patienten selbst beantwortet werden und dessen Lebensqualität widerspiegelt.

Der Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) ist ein 47-Item-Fragebogen, der in 5 Subskalen gruppiert ist: körperliches Wohlbefinden, globales/funktionales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden/Leben mit HIV, soziales Wohlbefinden und kognitive Funktion. 44 der Items werden auf einer Skala von 0-4 bewertet, und aus den Subskalen (0-176) wird eine Gesamtpunktzahl berechnet (<sup>38</sup>Viala-Danten, et al., 2010). Höhere Punktzahlen sind mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden.

**Sicherheit:**

Alle Endpunkte zur Arzneimittelsicherheit sind unmittelbar patientenrelevant und ermöglichen im Zusammenhang mit den Wirksamkeitsendpunkten die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Therapie.

Betrachtet werden die Inzidenzen von Ereignissen aus der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) und der offenen Phase bis Woche 96:

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Ereignissen der CDC-Kategorie C
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
  - Inflammatorisches Immunrestitutions-Syndrom
  - Ventrikuläre Tachyarrhythmie
  - Überempfindlichkeitsreaktion
  - Muskuloskelettale Ereignisse

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wird definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis oder jede Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands bei einem Studienteilnehmer, dem die Studienmedikation verabreicht wird, und das nicht notwendigerweise in einem ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Daher kann ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht. Die Erfassung erfolgte unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.

Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) unterscheidet sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:

- zum Tod führt,
- lebensbedrohlich ist,
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erfordert,
- in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultiert,
- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hat,
- als ein wichtiges medizinisches Ereignis erachtet wird (definiert als ein medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen kann, das aber auf der Grundlage eines angemessenen medizinischen und wissenschaftlichen Urteils den Patienten gefährden oder einen Eingriff [z.B. medizinisch, chirurgisch] erforderlich machen kann, um ein SUE zu verhindern.

Die Definition von unerwünschten Ereignissen (UE) mit DAIDS Grad 3 oder 4 unterscheidet sich von UEs nur hinsichtlich der Einstufung des Schweregrads.

Bei „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um alle Studienabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgen. Studienabbrüche wegen UEs sind definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation führen, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation besteht.

***Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis der CDC-Kategorie C sowie die häufigsten Ereignisse der Klasse C***

Das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in drei Kategorien einteilt. Die Kategorien A bis C sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert.

Die drei klinischen Kategorien entsprechen Symptomkomplexen, die im Krankheitsverlauf auftreten können. Die Kategorie A umfasst im Wesentlichen die asymptomatische HIV-Infektion, die Kategorie B erfasst Patienten ohne und die Kategorie C Patienten mit AIDS:

ICD-10-GM Version 2020

- U60.1! Kategorie A  
Asymptomatische Infektion oder akute HIV-Krankheit oder (persistierende) generalisierte Lymphadenopathie [PGL]
- U60.2! Kategorie B  
Symptomatische HIV-Krankheit, nicht Kategorie A oder C
- U60.3! Kategorie C  
Vorhandensein von AIDS-Indikatorkrankheiten (AIDS-definierende Erkrankungen)
- U60.9!  
Klinische Kategorie der HIV-Krankheit nicht näher bezeichnet.

Die CDC-Klassifikation ist unmittelbar patientenrelevant, da sie das Fortschreiten der Erkrankung bzw. den Schweregrad der Patienten abbildet.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Die Ereignisse von speziellem Interesse bzgl. der Sicherheit/Verträglichkeit wurden ausgewählt, um einerseits das Sicherheits-/Verträglichkeitsprofil von Fostemsavir abbilden zu können und andererseits relevante Ereigniskategorien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigen zu können.

Die Definition von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) und anderer UEs von Interesse unterschied sich von den allgemeinen UEs nur hinsichtlich der Auswahl von spezifischen UEs für eine der Gruppen der UEs von speziellem Interesse.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für die Auswertungen der 205888 (BRIGTHE) zu Woche 96 (<sup>39</sup>ViiV, 2019) wurden gemäß Studienbericht nur Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt der Studie, die Veränderung der mittleren log<sub>10</sub> Plasma HIV-1 RNA Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8, durchgeführt.

Folgende Auswertungen wurden analog zur primären Auswertung durchgeführt:

- Zwei-faktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit homogenen Steigungen und Varianzen adjustiert nach kategorisierter Baseline RNA ( $\leq 1000$ ,  $>1000$  Kopien/ml, und  $\leq 100.000$ ,  $>100.000$  Kopien/ml)
- Ein-faktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit homogenen Steigungen und Varianzen basierend auf der Per-Protokoll-Population

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

#### 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.*

Bei den Subgruppenanalysen konzentriert sich ViiV auf Ergebnisse zu Woche 96, um eine möglichst lange Studiendauer abzubilden und den Anforderungen des G-BA an mind. 48 Wochen Daten Rechnung zu tragen. Für die offene Phase bis Woche 96, in der alle Patienten mit Fostemsavir behandelt wurden, sind für die patientenrelevanten Endpunkte folgende Subgruppen deskriptiv dargestellt:

- Alter (<35 vs. ≥35 - <50 vs. ≥50 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Ethnizität (schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere vs. weiß)
- CD4+ Zellen zu Baseline (<50 vs. ≥50 - <200 vs. ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup>)
- Baseline Viruslast (<100,000 vs. ≥100,000 Kopien/ml)

Die Trennpunkte wurden ähnlich zur Studiauswertung ausgewählt, wobei im Einzelfall Kategorien mit niedrigen Besetzungszahlen zusammengefasst wurden. Für die Baseline Viruslast wurden die Auswertungen mit der Grenze von 100,000 Kopien/ml durchgeführt, für die CD4+ Zellen zu Baseline wurde auf drei Kategorien fokussiert.

Im Studienbericht wurden darüber hinaus für die Viruslast Responder, DC4+ und CD4+/CD8+ Ratio zu Woche 96 als Adhoc bezeichnete Subgruppenauswertungen zu Region, Booster im versagenden Therapieregime, Anzahl der vorherigen ARV Regime, AIDS Historie, Anzahl der voll aktiven ARVs in der initialen OBT, GSS, PSS, OSS und OSS-neu in der initialen OBT, häufigste Komponenten der initialen OBT, und Anzahl der Jahre mit HIV Therapie, deskriptiv dargestellt (Tabellen 2.9005 ff, <sup>39</sup>ViiV, 2019).

Da die randomisierte Phase auf Grund der kurzen Beobachtungszeit keine ausreichende Basis für die Untersuchung von Subgruppeneffekten bietet, wurden keine Subgruppenauswertungen für diese Phase durchgeführt. Die a priori durchgeführten Subgruppenanalysen für die Veränderung von Tag 1 bis Tag 8 sind im Studienbericht der 205888 (BRIGHTE) zu finden (<sup>39</sup>ViiV, 2019).

Die Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt nach Baseline Viruslast (<1000 vs. ≥1000 Kopien/ml) ist im Rahmen der Sensitivitätsanalyse dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

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

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

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

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

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

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

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

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

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

- *Art 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.

### 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 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>    | <b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b> | <b>Sponsor (ja/nein)</b> | <b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b> | <b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>                  | <b>Therapiearme</b>  |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|--|--|
| 205888 (BRIGHTE) | ja                                | ja                       | laufend   | Randomisierte Phase: 8 Tage<br>Offene Phase: 96 Wochen | Randomisierte Phase:<br>Fostemsavir 600 mg<br>Placebo<br>Jeweils zweimal täglich eine Tablette<br><br>Offene Phase:<br>Fostemsavir 600 mg<br>Jeweils zweimal täglich eine Tablette |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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.*

29.01.2021

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studienbezeichnung</b> | <b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b> |
|---------------------------|--|
| Nicht zutreffend          |  |

#### **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.*

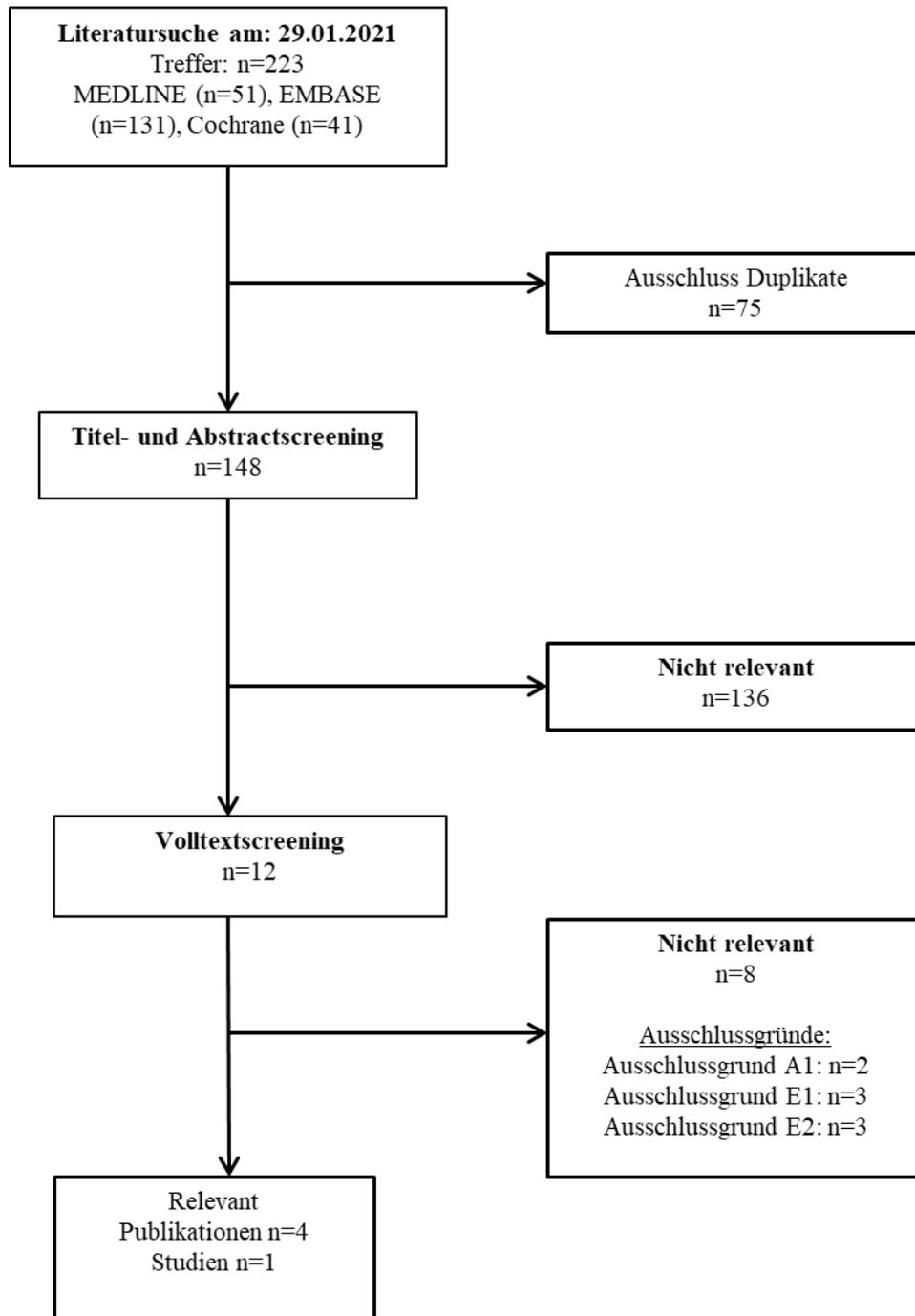


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**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 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )  | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|---|--|---|---|--|
| 205888<br>(BRIGHTE)   | <u>clinicaltrials.gov:</u><br>NCT 02362503<br>( <sup>40</sup> ClinicalTrials.gov, 2020)<br><u>EU-CTR:</u><br>2014-002111-41<br>( <sup>41</sup> EUCTR, 2015)<br><u>WHOICTRP:</u><br>2014-002111-41<br>( <sup>41</sup> EUCTR, 2015)<br>PER-014-15<br>( <sup>42</sup> CTPR, 2015) | ja  | ja  | laufend                                    |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |  |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information:

29.01.2021: clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP (WHO), AMIS, EMA, G-BA

#### 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 4-16) 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 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien gefunden. |                                |   |   |   |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA                                  |                                |   |   |   |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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.

29.01.2021

#### 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 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |   |  |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|---|--|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])  | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])  |
| <b>placebokontrolliert</b>   |   |   |                          |                                   |   |  |
| 205888 (BRIGHTE)   | ja  | ja  | nein                     | ja<br>( <sup>39</sup> VüV, 2019)  | ja<br><u>clinicaltrials.gov</u> :<br>NCT 02362503<br>( <sup>40</sup> ClinicalTrials.gov, 2020)<br><u>EU-CTR</u> :<br>2014-002111-41<br>( <sup>41</sup> EUCTR, 2015)<br><u>WHOICTRP</u> :<br>2014-002111-41<br>( <sup>41</sup> EUCTR, 2015)<br>PER-014-15<br>( <sup>42</sup> CTPR, 2015) | ja<br>( <sup>33</sup> Kozal, et al., 2020; <sup>43</sup> Lataillade, et al., 2020)<br><u>Cochrane*</u> :<br>NCT02362503<br>( <sup>40</sup> ClinicalTrials.gov, 2020)<br>PER-01415<br>( <sup>42</sup> CTPR, 2015) |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>* Die gelisteten Registereinträge wurden bei der bibliografischen Literaturrecherche innerhalb der Datenbank: „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ identifiziert</p> |   |   |                          |                                   |   |  |

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

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie           | Studiendesign  | Population  | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)  | Studiendauer/ Datenschnitte   | Ort und Zeitraum der Durchführung  | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte  |
|------------------|--|---|---|---|--|--|
| 205888 (BRIGHTE) | <p><b>Randomisierte Kohorte:</b><br/>Tag 1:8 multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase III Studie; ab Tag 9: Übergang in die offene Phase</p> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte:</b><br/>Ab Tag 1: Einschluss in die offene Phase</p> | <p>Erwachsene Patienten mit multiresistentem HIV-1</p> <p><b>Randomisierte Kohorte:</b><br/>≤2 antiretrovirale Substanzklassen zur Behandlung vorhanden, mit mindestens einer vollaktiven Substanz; jedoch in der Gesamtheit nicht mehr als 2 vollaktive Substanzen verfügbar</p> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte:</b><br/>Keine vollaktiven antiretroviralen Substanzen vorhanden, die zu einer Therapie kombiniert werden könnten</p> | <p><b>Randomisierte Kohorte (n=272):</b></p> <p><b>Randomisierte Phase (Tag 1-8):</b><br/>Fostemsavir 600 mg (n=203)<br/>Placebo (n=69)</p> <p><b>Offene Phase (ab Tag 9):</b><br/>Fostemsavir 600 mg mit optimierender Begleittherapie für alle Patienten (n=272)</p> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte (n=99):</b></p> <p><b>Offene Phase (ab Tag1):</b><br/>Fostemsavir 600 mg mit optimierender Begleittherapie für alle Patienten (n=99)</p> | <p><b>Randomisierte Phase (Tag 1-8):</b></p> <p><b>Offene Phase:</b><br/>laufend.<br/>Zwischenanalysen zur Auswertung zu Woche 24, 48 und 96<br/>Einschluss erster Patient: 23.02.2015<br/>Einschluss letzter Patient: 11.08.2016<br/>Letzte Visite für Woche 96<br/>Auswertung: 22.06.2018</p> | <p><b>108 Zentren in 22 Ländern weltweit:</b><br/>Südafrika (n=2), Australien (n=2), Taiwan (n=1), Belgien (n=2), Frankreich (n=8), Deutschland (n=7), Griechenland (n=2), Irland (n=1), Italien (n=7), Polen (n=1), Portugal (n=2), Rumänien (n=2), Spanien (n=3), Großbritannien (n=1), Kanada (n=3), USA (n=34), Argentinien (n=8), Brasilien (n=9), Chile (n=5), Kolumbien (n=1), Mexiko (n=5), Peru (n=2)</p> <p><b>Beginn: 23.02.2015</b><br/><b>Ende: laufend</b></p> | <p>Darstellen der Wirksamkeit und Sicherheit von Fostemsavir bei MDR HIV-1-infizierten, stark vorbehandelten Patienten im Vergleich zum Placebo.</p> |

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Randomisierte Kohorte   |   | Nicht-randomisierte Kohorte   |
|---|---|---|---|
|   | Fostemsavir   | Placebo   |   |
| <b>205888 (BRIGHTE)</b>   |   |   |   |
| Randomisierte Phase:<br>(Tag 1- Tag 8)  | Fostemsavir 600 mg<br>Zweimal täglich eine<br>Tablette                                      | Placebo zweimal<br>täglich eine Tablette  |   |
| Offene Phase:<br>(ab Tag 9 für die<br>randomisierte Kohorte, bzw.<br>Tag 1 für die nicht-<br>randomisierte Kohorte) | Fostemsavir 600 mg<br>Zweimal täglich eine<br>Tablette +<br>Optimierende<br>Begleittherapie | Fostemsavir 600 mg<br>Zweimal täglich eine<br>Tablette +<br>Optimierende<br>Begleittherapie | Fostemsavir 600 mg<br>Zweimal täglich eine<br>Tablette<br>+ Optimierende<br>Begleittherapie |

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT-E) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                  | Randomisierte Kohorte<br>N=272 |                 | Nicht-randomisierte<br>Kohorte<br>N=99 | Gesamt<br>N=371 |
|---|--------------------------------|-----------------|--|-----------------|
|   | Fostemsavir<br>N=203           | Placebo<br>N=69 |  |                 |
| <b>205888 (BRIGHTE)</b>                 |                                |                 |  |                 |
| <b>Alter (Jahre)</b>                    |                                |                 |  |                 |
| Mittelwert (SD)                         | 45,2 (12,72)                   | 43,0 (11,02)    | 48,1 (11,53)                           | 45,6 (12,20)    |
| Median                                  | 48,0                           | 45,0            | 50,0                                   | 49,0            |
| Spannweite                              | (18, 73)                       | (19, 66)        | (17, 72)                               | (17, 73)        |
| <b>Altersgruppen, n (%)</b>             |                                |                 |  |                 |
| <35                                     | 45 (22)                        | 16 (23)         | 14 (14)                                | 75 (20)         |
| ≥35 – <50                               | 71 (35)                        | 30 (43)         | 30 (30)                                | 131 (35)        |
| ≥50                                     | 87 (43)                        | 23 (33)         | 55 (56)                                | 165 (44)        |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                |                                |                 |  |                 |
| Weiblich                                | 60 (30)                        | 12 (17)         | 10 (10)                                | 82 (22)         |
| Männlich                                | 143 (70)                       | 57 (83)         | 89 (90)                                | 289 (78)        |
| <b>Ethnizität, n (%)</b>                |                                |                 |  |                 |
| Hispanisch/<br>lateinamerikanisch       | 61 (30)                        | 18 (26)         | 28 (28)                                | 107 (29)        |
| Nicht hispanisch/<br>lateinamerikanisch | 76 (37)                        | 26 (38)         | 53 (42)                                | 155 (42)        |
| Andere                                  | 66 (33)                        | 25 (36)         | 18 (18)                                | 109 (29)        |

| Studie   | Randomisierte Kohorte<br>N=272 |                 | Nicht-randomisierte<br>Kohorte<br>N=99 | Gesamt<br>N=371 |
|--|--------------------------------|-----------------|--|-----------------|
|  | Fostemsavir<br>N=203           | Placebo<br>N=69 |  |                 |
| <b>205888 (BRIGHTE)</b>  |                                |                 |  |                 |
| <b>Abstammung, n (%)</b>   |                                |                 |  |                 |
| Kaukasisch   | 137 (67)                       | 48 (70)         | 74 (75)                                | 259 (70)        |
| Andere   | 66 (33)*                       | 21 (30)*        | 25 (25)*                               | 112 (30)*       |
| <b>Baseline Viruslast (log10 Kopien/ml)</b>  |                                |                 |  |                 |
| Mittelwert (SD)  | 4,438 (0,9759)                 | 4,380 (1,1810)  | 4,203 (0,8881)                         | 4,364 (0,9976)  |
| Median   | 4,713                          | 4,549           | 4,313                                  | 4,553           |
| Spannweite   | (1,59; 6,39)                   | (1,64; 6,91)    | (1,59; 6,61)                           | (1,59; 6,91)    |
| <b>Baseline Viruslast (Kopien/ml), n (%)</b>   |                                |                 |  |                 |
| <100,000   | 147 (72)*                      | 45 (65)*        | 84 (85)*                               | 276 (74)        |
| ≥100,000   | 56 (28)*                       | 24 (35)*        | 15 (15)*                               | 95 (26)         |
| <b>Baseline CD4+ Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>  |                                |                 |  |                 |
| Mittelwert (SD)  | 146,6 (173,76)                 | 170,0 (204,75)  | 99,4 (130,81)                          | 138,3 (171,32)  |
| Median   | 99,0                           | 100,0           | 41,0                                   | 80,0            |
| Spannweite   | (0; 1160)                      | (0; 915)        | (0; 641)                               | (0; 1160)       |
| <b>Baseline CD4+ Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>), n (%)</b>   |                                |                 |  |                 |
| <50  | 74 (36)*                       | 23 (33)*        | 54 (55)*                               | 151 (41)*       |
| ≥50 - <200   | 76 (37)*                       | 26 (38)*        | 25 (25)*                               | 127 (34)*       |
| ≥200   | 53 (26)*                       | 20 (29)*        | 20 (20)*                               | 93 (25)*        |
| <b>AIDS Historie**, n (%)</b>  |                                |                 |  |                 |
| Ja   | 170 (84)                       | 61 (88)         | 89 (90)                                | 320 (86)        |
| <b>Aktive ARV Klassen in initialer OBT</b>   |                                |                 |  |                 |
| ARVs = 0, n (%)  | 15 (7)                         | 1 (1)           | 80 (81)                                | 96 (26)         |
| ARVs = 1, n (%)  | 108 (53)                       | 34 (49)         | 19 (19)                                | 161 (43)        |
| ARVs = 2, n (%)  | 80 (39)                        | 34 (49)         | 0                                      | 114 (31)        |
| ARVs >2, n (%)   | 0                              | 0               | 0                                      | 0               |
| * Eigene Berechnungen  |                                |                 |  |                 |
| ** AIDS Historie = Ja, wenn ein Patient eine Nadir-CD4+-Zahl von <200 Zellen/mm <sup>3</sup> aufweist oder wenn die Antwort auf "Hat der Patient AIDS?" im CRF zur Krankheitsgeschichte Ja lautet. |                                |                 |  |                 |
| (39)ViiV, 2019, Tabelle 1.8, 1.13, 1.14, 1.9001)   |                                |                 |  |                 |

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 daraufhin.*

### **BRIGHTE Studie**

In der Studie werden zwei Kohorten betrachtet, die sich in ihren Einschlusskriterien bzgl. noch aktiver Substanzen unterscheiden. Beide Kohorten beschreiben Patientenpopulationen, die eine nachweisbare Viruslast über 400 Kopien/ml haben und für die kein funktionsfähiges Regime aus den verbleibenden aktiven Wirkstoffen gebildet werden kann.

Die randomisierte Kohorte beschreibt Patienten, die noch über mindestens einen verbleibenden voll aktiven Wirkstoff in maximal zwei Wirkstoffklassen verfügen, für die jedoch kein funktionsfähiges Regime aus den verbleibenden aktiven Wirkstoffen gebildet werden kann. Die randomisierte Kohorte wurde nach der Randomisierung zu Fostemsavir 600 mg zweimal täglich (BID) oder Placebo in Kombination mit der gegenwärtig versagenden Therapie, in einer achttägigen randomisierten, verblindeten Phase untersucht. Beginnend mit Tag neun wurden alle Patienten in einer unverblindeten offenen Fortsetzungsphase weiterbehandelt, in der alle Patienten Fostemsavir 600 mg BID zuzüglich einer optimierten patientenindividuellen Hintergrundtherapie (OBT) erhielten.

Die nicht-randomisierte Kohorte beschreibt Patienten, die keine vollaktive Substanz in einer Wirkstoffklasse mehr zur Verfügung haben. Diese Patienten wurden unmittelbar der offenen Phase und damit direkt einer Behandlung mit Fostemsavir 600 mg BID zuzüglich einer OBT zugewiesen.

Als Grundlage der in diesem Dossier dargestellten Auswertungen wurde der Datenschnitt für die Auswertung der Woche 96 Daten vom 14. August 2018 ausgewählt, um die gesamte zum Zeitpunkt der Einreichung des Dokuments vorliegende Evidenz zu berücksichtigen. Dieser Datenschnitt war der dritte Datenschnitt, für die früheren Auswertungen der Daten zu Woche 24 und 48 hatten bereits zwei Datenschnitte (21. Juli 2017 und 04 März 2018) stattgefunden.

Da die Studiendurchführung überwiegend in Europa und Nordamerika stattfand und da das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht wurden, ist von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 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 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie           | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                  |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| 205888 (BRIGHTE) | ja  | ja                              | ja          | ja                   | ja                                    | ja                      | niedrig                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für die primäre Auswertung, sowie für alle weiteren Auswertungen der der randomisierten Kohorte für diese Phase ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht-randomisierte Phase (Baseline bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE), in der alle Patienten mit Fostemsavir behandelt wurden, geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

#### 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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie           | Mortalität | Viruslast Responder | Viruslast | CD4+ | CD8+ | CD4+/CD8+ |
|------------------|------------|---------------------|-----------|------|------|-----------|
| 205888 (BRIGHTE) | ja         | ja                  | ja        | ja   | ja   | ja        |

| Studie  | EQ-5D VAS* | FAHI* | UEs | UE, DAIDS Grad 3 oder 4 | SUEs |
|---|------------|-------|-----|-------------------------|------|
| 205888 (BRIGHTE)  | ja         | ja    | ja  | ja                      | ja   |
| * EQ-5D VAS und FAHI wurden nur für die offene Phase bis Woche 96 ausgewertet |            |       |     |                         |      |

| Studie           | Studienabbruch wegen UE | UEs von besonderem Interesse | CDC C Ereignisse |
|------------------|-------------------------|------------------------------|------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | ja                      | ja                           | ja               |

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

**4.3.13.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT**

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität

| Studie                  | Operationalisierung  |
|-------------------------|--|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | Anzahl der Todesfälle jeglicher Art, die im Rahmen der Studie ab dem Zeitpunkt der ersten Einnahme von Studienmedikation aufgetreten sind. <ul style="list-style-type: none"> <li>Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8)</li> <li>Während der offenen Phase (Baseline bis Woche 96)</li> </ul> |

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindeg Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

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 4-28: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie   | Ergebnisse für Todesfälle |            |
|--|---------------------------|------------|
|  | Randomisierte Kohorte     |            |
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Placebo                   | FTR 600 mg |
| <b>Population Safety</b>   |                           |            |
| N  | 69                        | 203        |
| Anzahl der Todesfälle, n (%)                                       | 1 (1)                     | 0          |
| Relatives Risiko (%)*  | 0,11                      |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,00; 2,75)              |            |
| * Eigene Berechnungen<br>( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 3.10) |                           |            |

Dieser Patient erlitt eine akute Atemwegsinfektion als Komplikation einer ambulant erworbenen Lungenentzündung, die während der randomisierten Phase unter Behandlung mit Placebo aufgetreten ist. Der Patient hat die Behandlung mit Fostemsavir im Rahmen der offenen Phase der Studie nicht begonnen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                                    | Ergebnisse für Todesfälle           |   |
|---|-------------------------------------|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| 205888<br>(BRIGHTE)                       |                                     |   |
| <b>Population ITT-E</b>                   |                                     |   |
| N   | 272                                 | 99  |
| Anzahl der Todesfälle, n (%)              | 12 (4)                              | 17 (17)                                   |
| ( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 3.11) |                                     |   |

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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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.

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Viruslast – RCT

*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 Viruslast

| Studie                  | Operationalisierung  |
|-------------------------|--|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | Die Veränderung der mittleren $\log_{10}$ Plasma HIV-1 RNA Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 in der randomisierten Kohorte war der primäre Endpunkt.<br>Dargestellt werden zudem für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte) die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline zu Woche 96. |

*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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Viruslast ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

*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 4-32: Ergebnisse für Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie                    | Ergebnisse für Viruslast, log <sub>10</sub> (Kopien/ml) |               |
|---------------------------|---|---------------|
|                           | Randomisierte Kohorte                                   |               |
| 205888<br>(BRIGHTE)       | Placebo   | FTR 600 mg    |
| <b>Population ITT-E</b>   |   |               |
| N                         | 69  | 203           |
| <b>Viruslast an Tag 1</b> |   |               |
| n [1]                     | 69  | 201           |
| Mittelwert                | 4,380   | 4,437         |
| SD                        | 1,1810  | 0,9785        |
| Median                    | 4,549   | 4,713         |
| Q1/Q3                     | 3,603 / 5,173   | 4,010 / 5,071 |
| Min/Max                   | 1,64 / 6,91   | 1,59 / 6,39   |
| <b>Viruslast an Tag 8</b> |   |               |
| n [1]                     | 65  | 197           |
| Mittelwert                | 4,161   | 3,646         |
| SD                        | 1,1867  | 1,0324        |
| Median                    | 4,288   | 3,621         |
| Q1/Q3                     | 3,597 / 5,131   | 2,956 / 4,370 |
| Min/Max                   | 1,59 / 7,00   | 1,59 / 6,40   |

| Studie   | Ergebnisse für Viruslast, log <sub>10</sub> (Kopien/ml)  |                 |
|--|--|-----------------|
|  | Randomisierte Kohorte  |                 |
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Placebo  | FTR 600 mg      |
| <b>Viruslast, Veränderung an Tag 8</b>   |  |                 |
| n [1]  | 69   | 201             |
| Mittelwert   | -0,158   | -0,794          |
| SD   | 0,6193   | 0,7229          |
| Median   | 0,000  | -0,863          |
| Q1/Q3  | -0,241 / 0,144   | -1,317 / -0,279 |
| Min/Max  | -2,02 / 1,94   | -2,70 / 1,25    |
| <b>Behandlungsunterschied, Veränderung an Tag 8</b>  |  |                 |
| n [2]  | 69   | 201             |
| Adjustierter Mittelwert (SE)   | -0,166 (0,0809)  | -0,791 (0,0474) |
| Differenz [3]  | -0,625   |                 |
| 95% Konfidenzintervall   | -0,810 / -0,441  |                 |
| p-Wert   | <0,0001  |                 |
| statistische Methodik  | <p>Fehlende Werte für Tag 8 wurden mittels D1OCF (Day 1 observation carried forward)/LOCF (Last observation carried forward) imputiert.</p> <p>Einfaktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit homogenen Steigungen und Varianzen, mit der Kovariable Viruslast an Tag 1.</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum</p> <p>[3] Differenz der adjustierten Mittelwerte (FTR 600 mg – Placebo)</p> |                 |
| <small>(<sup>39</sup>ViiV, 2019, Tabelle 2.2, 2.3;<sup>44</sup>ViiV, 2021, Tabelle 2.01)</small> |  |                 |

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der Viruslast unter Fostemsavir im Vergleich zu Placebo.

Dies wird durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie   | Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Viruslast, log <sub>10</sub> (Kopien/ml) |                 |
|--|---|-----------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Randomisierte Kohorte   |                 |
|  | Placebo   | FTR 600 mg      |
| <b>Behandlungsunterschied, Veränderung an Tag 8</b>  |   |                 |
| <b>Population ITT-E</b>  |   |                 |
| <b>Sensitivitätsanalyse, Zweifaktorielle ANCOVA, adjustiert mit Baseline RNA (≤100.000, &gt;100.000 Kopien/ml)</b> |   |                 |
| N  | 69  | 203             |
| n [1]  | 69  | 201             |
| Adjustierter Mittelwert (SE)   | -0,144 (0,0859)   | -0,762 (0,0559) |
| Differenz [2]  | -0,619  |                 |
| 95% Konfidenzintervall   | -0,816 / -0,421   |                 |
| p-Wert   | <0,0001   |                 |
| <b>Sensitivitätsanalyse, Zweifaktorielle ANCOVA, adjustiert mit Baseline RNA (≤1000, &gt;1000 Kopien/ml)</b>       |   |                 |
| n [1]  | 69  | 201             |
| Adjustierter Mittelwert (SE)   | -0,182 (0,1262)   | -0,676 (0,0947) |
| Differenz [2]  | -0,494  |                 |
| 95% Konfidenzintervall   | -0,766 / -0,221   |                 |
| p-Wert   | 0,0004  |                 |
| <b>Baseline RNA (≤1000 Kopien/ml)</b>  |   |                 |
| n [1]  | 10  | 21              |
| Adjustierter Mittelwert (SE)   | -0,207 (0,2452)   | -0,529 (0,1923) |
| Differenz [2]  | -0,322  |                 |
| 95% Konfidenzintervall   | -0,829 / 0,186  |                 |
| p-Wert   | 0,2128  |                 |
| <b>Baseline RNA (&gt;1000 Kopien/ml)</b>   |   |                 |
| n [1]  | 59  | 180             |
| Adjustierter Mittelwert (SE)   | -0,157 (0,0892)   | -0,823 (0,0524) |
| Differenz [2]  | -0,665  |                 |
| 95% Konfidenzintervall   | -0,864 / -0,467   |                 |
| p-Wert   | <0,0001   |                 |
| <b>Population PP</b>   |   |                 |
| <b>Sensitivitätsanalyse, Einfaktorielle ANCOVA, Per-Protokoll Population</b>                                       |   |                 |
| n [1]  | 59  | 164             |
| Adjustierter Mittelwert (SE)   | -0,182 (0,0872)   | -0,814 (0,0523) |

| Studie  | Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für Viruslast, log <sub>10</sub> (Kopien/ml)  |                 |
|---|--|-----------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Randomisierte Kohorte  |                 |
|   | Placebo  | FTR 600 mg      |
| <b>Behandlungsunterschied, Veränderung an Tag 8</b>             |  |                 |
|   | Differenz [2]  | -0,633          |
|   | 95% Konfidenzintervall   | -0,833 / -0,432 |
|   | p-Wert   | <0,0001         |
| statistische Methodik   | Fehlende Werte für Tag 8 wurden mittels DIOCF (Day 1 observation carried forward)/LOCF (Last observation carried forward) imputiert.<br>Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit homogenen Steigungen und Varianzen, mit der Kovariable Viruslast an Tag 1.<br>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum<br>[2] Differenz der adjustierten Mittelwerte (FTR 600 mg – Placebo) |                 |
| <small>(<sup>39</sup>ViiV, 2019, Tabelle 2.5, 2.6, 2.7)</small> |  |                 |

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                                 | Ergebnisse für Viruslast, log <sub>10</sub> (Kopien/ml) |   |               |               |               |
|--|---|---|---------------|---------------|---------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)                    | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                     | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |               |               |               |
|  |   | ARV*=0                                    | ARV*=1        | Gesamt        |               |
|  | <b>Population ITT-E</b>                                 |   |               |               |               |
|  | N   | 272                                       | 80            | 19            | 99            |
| <b>Viruslast zu Baseline (absolut)</b> |   |   |               |               |               |
|  | n [1]   | 272                                       | 80            | 19            | 99            |
|  | Mittelwert  | 4,423                                     | 4,249         | 4,007         | 4,203         |
|  | SD  | 1,0298                                    | 0,8158        | 1,1505        | 0,8881        |
|  | Median  | 4,661                                     | 4,296         | 4,352         | 4,313         |
|  | Q1/Q3   | 3,867 / 5,089                             | 3,874 / 4,756 | 3,040 / 4,956 | 3,640 / 4,768 |
|  | Min/Max   | 1,59 / 6,91                               | 1,95 / 6,61   | 1,59 / 5,55   | 1,59 / 6,61   |
| <b>Viruslast zu Woche 96</b>           |   |   |               |               |               |
|  | n [1]   | 214                                       | 55            | 11            | 66            |
|  | Mittelwert  | 1,915                                     | 2,585         | 2,074         | 2,500         |
|  | SD  | 0,9097                                    | 1,3830        | 1,0151        | 1,3358        |
|  | Median  | 1,591                                     | 1,591         | 1,591         | 1,591         |

| Studie  | Ergebnisse für Viruslast, log <sub>10</sub> (Kopien/ml) |                                     |   |                 |                 |
|---|---|-------------------------------------|---|-----------------|-----------------|
|   |   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |                 |                 |
|   |   |                                     | ARV*=0                                    | ARV*=1          | Gesamt          |
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Q1/Q3   | 1,591 / 1,591                       | 1,591 / 4,024                             | 1,591 / 1,919   | 1,591 / 3,635   |
|   | Min/Max   | 1,59 / 6,07                         | 1,59 / 5,46                               | 1,59 / 4,52     | 1,59 / 5,46     |
| <b>Viruslast, Veränderung zu Woche 96</b>   |   |                                     |   |                 |                 |
|   | n [1]   | 214                                 | 55  | 11              | 66              |
|   | Mittelwert  | -2,476                              | -1,519                                    | -1,681          | -1,546          |
|   | SD  | 1,1984                              | 1,3222                                    | 1,8254          | 1,4031          |
|   | Median  | -2,767                              | 1,665                                     | -2,206          | -1,845          |
|   | Q1/Q3   | -3,338 / -1,873                     | -2,614 / -0,071                           | -3,037 / -0,751 | -2,660 / -0,136 |
|   | Min/Max   | -4,87 / 2,17                        | -3,57 / 0,96                              | -3,63 / 2,29    | -3,63 / 2,29    |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe |   |                                     |   |                 |                 |
| [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt  |   |                                     |   |                 |                 |
| ( <sup>44</sup> ViiV, 2021, Tabelle 2.01, 2.02; <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.01, 2.02)               |   |                                     |   |                 |                 |

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.3 Endpunkt: Viruslast Responder – RCT**

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Viruslast Responder

| Studie                  | Operationalisierung  |
|-------------------------|--|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | <p>Die Responderrate, wurde definiert als der Anteil an Studienteilnehmern der randomisierten Kohorte, deren Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 um mehr als <math>0,5 \log_{10}</math> Kopien/ml und <math>1,0 \log_{10}</math> Kopien/ml gesunken ist.</p> <p>Die Responderrate (Rate des virologischen Erfolgs) für die offene Phase zu Woche 96 wurde definiert als der Anteil der virologisch supprimierten Patienten mit einer Viruslast <math>&lt;40</math> Kopien/ml, unabhängig von einer OB T-Änderung. Die Ergebnisse basierend auf dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) werden für die randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte bestimmt.</p> <p>Dargestellt werden zusätzlich für die offene Phase zu Woche 96 (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte) die Responderraten mit den Kriterien <math>&lt;200</math> Kopien/ml und <math>&lt;400</math> Kopien/ml, unabhängig von einer OB T-Änderung basierend auf dem Snapshot-Algorithmus.</p> |

*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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast Responder 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 |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Viruslast Responder ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

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 4-37: Ergebnisse für Viruslast Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie   | Ergebnisse für Viruslast Responder |                |
|--|------------------------------------|----------------|
|  | Randomisierte Kohorte              |                |
| 205888<br>(BRIGHTE)                                    | Placebo                            | FTR 600 mg     |
| <b>Population ITT-E</b>                                |                                    |                |
| N  | 69                                 | 203            |
| <b>Rückgang &gt;0,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml [1]</b> |                                    |                |
| Responder, n (%)                                       | 13 (18,84)                         | 131 (64,53)    |
| 95% Konfidenzintervall [3]                             | (11,35; 29,61)                     | (57,74; 70,79) |
| Non-Responder, n (%)                                   | 56 (81,16)                         | 72 (35,47)     |
| Rückgang ≤0,5 log <sub>10</sub> Kopien/ml              | 52 (75,36)                         | 64 (31,53)     |
| Abbrecher  | 4 (5,80)                           | 8 (3,94)       |
| <b>Behandlungsunterschied an Tag 8</b>                 |                                    |                |
| Differenz (%) [2]                                      | 45,69                              |                |
| 95% Konfidenzintervall [4]                             | (32,95; 55,45)                     |                |
| Relatives Risiko (%) [5]                               | 0,29                               |                |
| 95% Konfidenzintervall [5]                             | (0,18; 0,48)                       |                |
| <b>Rückgang &gt;1,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml [1]</b> |                                    |                |
| Responder, n (%)                                       | 7 (10,14)                          | 93 (45,81)     |
| 95% Konfidenzintervall [3]                             | (5,00; 19,49)                      | (39,10; 52,68) |
| Non-Responder, n (%)                                   | 62 (89,86)                         | 110 (54,19)    |
| Rückgang ≤1,0 log <sub>10</sub> Kopien/ml              | 58 (84,06)                         | 102 (50,25)    |
| Abbrecher  | 4 (5,80)                           | 8 (3,94)       |
| <b>Behandlungsunterschied an Tag 8</b>                 |                                    |                |
| Differenz (%) [2]                                      | 35,67                              |                |
| 95% Konfidenzintervall [4]                             | (24,16; 44,25)                     |                |
| Relatives Risiko (%) [5]                               | 0,22                               |                |
| 95% Konfidenzintervall [5]                             | (0,11; 0,45)                       |                |

| Studie                | Ergebnisse für Viruslast Responder  |  |
|-----------------------|---|--|
|                       | Randomisierte Kohorte   |  |
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Placebo   | FTR 600 mg   |
| statistische Methodik | [1] Rückgang der Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 (Ende der randomisierten Phase) | [2] Differenz der Anteile der Responder (FTR 600 mg – Placebo) |
|                       | [3] 95% Wilson (score)  | [4] 95% Newcombe   |
|                       | [5] Eigene Berechnungen   |  |

(<sup>39</sup>ViiV, 2019, Tabelle 2.9)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Viruslast Responder (Unabhängig von einer OBT-Änderung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase zu Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für Viruslast Responder  |   |              |              |
|--|-------------------------------------|---|--------------|--------------|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |              |              |
| 205888<br>(BRIGHTE)                                |                                     | ARV*=0                                    | ARV*=1       | Gesamt       |
| <b>Population ITT-E</b>                            |                                     |   |              |              |
| N  | 272                                 | 80  | 19           | 99           |
| <b>Viruslast &lt;40 Kopien/ml [1]</b>              |                                     |   |              |              |
| Responder, n (%)                                   | 177 (65)                            | 33 (41)                                   | 7 (37)       | 40 (40)      |
| 95% Konfidenzintervall [2]                         | (59,2; 70,5)                        | (31,1; 52,2)                              | (19,2; 59,0) | (31,3; 50,3) |
| Viruslast ≥40 Kopien/ml, n (%)                     | 66 (24)                             | 31 (39)                                   | 7 (37)       | 38 (38)      |
| Viruslast im Zeitfenster ≥40 Kopien/ml             | 37 (14)                             | 22 (28)                                   | 4 (21)       | 26 (26)      |
| Abbrecher wegen mangelnder Wirksamkeit             | 11 (4)                              | 3 (4)                                     | 2 (11)       | 5 (5)        |
| Abbrecher aus anderen Gründen mit ≥40 Kopien/ml    | 18 (7)                              | 6 (8)                                     | 1 (5)        | 7 (7)        |
| Keine Daten zur Viruslast im Zeitfenster, n (%)    | 29 (11)                             | 16 (20)                                   | 5 (26)       | 21 (21)      |
| Abbrecher wegen UE oder Tod                        | 15 (6)                              | 12 (15)                                   | 4 (21)       | 16 (16)      |
| Abbrecher aus anderen Gründen                      | 9 (3)                               | 3 (4)                                     | 1 (5)        | 4 (4)        |
| Fehlende Viruslast im Zeitfenster (kein Abbrecher) | 5 (2)                               | 1 (1)                                     | 0            | 1 (1)        |
| <b>Viruslast &lt;200 Kopien/ml [1]</b>             |                                     |   |              |              |
| Responder, n (%)                                   | 189 (69)                            | 34 (43)                                   | 9 (47)       | 43 (43)      |
| 95% Konfidenzintervall [2]                         | (63,8; 74,7)                        | (32,3; 53,4)                              | (27,3; 68,3) | (34,1; 53,3) |

| Studie  | Ergebnisse für Viruslast Responder  |   |              |              |
|---|-------------------------------------|---|--------------|--------------|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |              |              |
| 205888<br>(BRIGHTE)   |                                     | ARV*=0                                    | ARV*=1       | Gesamt       |
| Viruslast $\geq 200$ Kopien/ml, n (%)   | 54 (20)                             | 30 (38)                                   | 5 (26)       | 35 (35)      |
| Viruslast im Zeitfenster $\geq 200$ Kopien/ml   | 25 (9)                              | 21 (26)                                   | 2 (11)       | 23 (23)      |
| Abbrecher wegen mangelnder Wirksamkeit  | 11 (4)                              | 3 (4)                                     | 2 (11)       | 5 (5)        |
| Abbrecher aus anderen Gründen mit $\geq 200$ Kopien/ml  | 18 (7)                              | 6 (8)                                     | 1 (5)        | 7 (7)        |
| Keine Daten zur Viruslast im Zeitfenster, n (%)   | 29 (11)                             | 16 (20)                                   | 5 (26)       | 21 (21)      |
| Abbrecher wegen UE oder Tod   | 15 (6)                              | 12 (15)                                   | 4 (21)       | 16 (16)      |
| Abbrecher aus anderen Gründen   | 9 (3)                               | 3 (4)                                     | 1 (5)        | 4 (4)        |
| Fehlende Viruslast im Zeitfenster (kein Abbrecher)  | 5 (2)                               | 1 (1)                                     | 0            | 1 (1)        |
| <b>Viruslast &lt;400 Kopien/ml [1]</b>  |                                     |   |              |              |
| Responder, n (%)  | 190 (70)                            | 36 (45)                                   | 9 (47)       | 45 (45)      |
| 95% Konfidenzintervall [2]  | (64,2; 75,0)                        | (34,6; 55,9)                              | (27,3; 68,3) | (36,0; 55,2) |
| Viruslast $\geq 400$ Kopien/ml, n (%)   | 52 (19)                             | 28 (35)                                   | 5 (26)       | 33 (33)      |
| Viruslast im Zeitfenster $\geq 400$ Kopien/ml   | 24 (9)                              | 19 (24)                                   | 2 (11)       | 21 (21)      |
| Abbrecher wegen mangelnder Wirksamkeit  | 11 (4)                              | 3 (4)                                     | 2 (11)       | 5 (5)        |
| Abbrecher aus anderen Gründen mit $\geq 400$ Kopien/ml  | 17 (6)                              | 6 (8)                                     | 1 (5)        | 7 (7)        |
| Keine Daten zur Viruslast im Zeitfenster, n (%)   | 30 (11)                             | 16 (20)                                   | 5 (26)       | 21 (21)      |
| Abbrecher wegen UE oder Tod   | 15 (6)                              | 12 (15)                                   | 4 (21)       | 16 (16)      |
| Abbrecher aus anderen Gründen   | 10 (4)                              | 3 (4)                                     | 1 (5)        | 4 (4)        |
| Fehlende Viruslast im Zeitfenster (kein Abbrecher)  | 5 (2)                               | 1 (1)                                     | 0            | 1 (1)        |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe |                                     |   |              |              |
| [1]   | Viruslast zu Woche 96               |   |              |              |
| [2]   | 95% Wilson (Score)                  |   |              |              |
| <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 2.09, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14)                                       |                                     |   |              |              |

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Veränderung der CD4+ Zellzahl – RCT**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl

| <b>Studie</b>               | <b>Operationalisierung</b>  |
|-----------------------------|---|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b> | Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E-Population.<br>Die CD4+ Zellzahl (absolut und relativ) wurden zu Baseline, an Tag 8 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 und danach alle 12 Wochen und/oder bei Studienabbruch ( $\pm 5$ Tage) bestimmt.<br>Dargestellt werden für die randomisierte Phase die mittleren Änderungen gegenüber Tag 1 zu Tag 8 sowie für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte) die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 96. |

*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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl 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 |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblinded Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

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 4-41: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut |              |
|---|--|--------------|
|   | Randomisierte Kohorte                                |              |
| 205888<br>(BRIGHTE)                                 | Placebo  | FTR 600 mg   |
| <b>Population ITT-E</b>                             |  |              |
| N   | 69   | 203          |
| <b>CD4+ Zellzahl an Tag 1</b>                       |  |              |
| n [1]   | 69   | 196          |
| Mittelwert  | 170,0  | 148,4        |
| SD  | 204,75   | 175,17       |
| Median  | 100,0  | 102,0        |
| Q1/Q3   | 23,0 / 244,0   | 14,5 / 203,5 |
| Min/Max   | 0 / 915  | 0 / 1160     |
| <b>CD4+ Zellzahl an Tag 8</b>                       |  |              |
| n [1]   | 63   | 192          |
| Mittelwert  | 196,6  | 167,0        |
| SD  | 237,78   | 180,46       |
| Median  | 130,0  | 121,0        |
| Q1/Q3   | 30,0 / 247,0   | 23,5 / 238,0 |
| Min/Max   | 1 / 1215   | 1 / 1143     |
| <b>CD4+ Zellzahl, Veränderung an Tag 8</b>          |  |              |
| n [1]   | 69   | 196          |
| Mittelwert  | 19,0   | 18,4         |
| SD  | 62,33  | 58,37        |
| Median  | 2,0  | 8,0          |
| Q1/Q3   | -1,0 / 33,0  | 0,0 / 40,0   |
| Min/Max   | -172 / 300   | -260 / 241   |
| <b>Behandlungsunterschied, Veränderung an Tag 8</b> |  |              |
| n [2]   | 69   | 196          |
| Adjustierter Mittelwert (SE)                        | 18,9 (7,17)  | 18,5 (4,25)  |
| 95% Konfidenzintervall                              | (4,7; 33,0)  | (10,1; 26,8) |
| Differenz [3]                                       | -0,4   |              |
| 95% Konfidenzintervall                              | (-16,8; 16,0)  |              |

| Studie   | Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut   |            |
|--|--|------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Randomisierte Kohorte  |            |
|  | Placebo  | FTR 600 mg |
| statistische Methodik  | Fehlende Werte für Tag 8 wurden mittels D1OCF (Day 1 observation carried forward)/LOCF (Last observation carried forward) imputiert.<br>Einfaktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit homogenen Steigungen und Varianzen, mit der Kovariable CD4+ Zellzahl an Tag 1<br>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt<br>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum<br>[3] Differenz der adjustierten Mittelwerte (FTR 600 mg – Placebo) |            |
| (39ViiV, 2019, Tabelle 2.27, 2.22; 44ViiV, 2021, Tabelle 2.03) |  |            |

Bei der absoluten CD4+ Zellzahl zeigten sich für Fostemsavir und Placebo vergleichbare Veränderungen von Tag 1 bis Tag 8.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                           | Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut |   |           |           |
|----------------------------------|--|---|-----------|-----------|
| 205888<br>(BRIGHTE)              | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                  | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |           |           |
|                                  |  | ARV*=0                                    | ARV*=1    | Gesamt    |
| <b>Population ITT-E</b>          |  |   |           |           |
| N                                | 272  | 80  | 19        | 99        |
| <b>CD4+ Zellzahl an Baseline</b> |  |   |           |           |
| n [1]                            | 272  | 80  | 19        | 99        |
| Mittelwert                       | 152,5  | 93,9                                      | 124,9     | 99,4      |
| SD                               | 182,01   | 127,29                                    | 145,60    | 130,81    |
| Median                           | 99,5   | 38,0                                      | 71,0      | 41,0      |
| Q1/Q3                            | 15,0/207,0   | 6,0/143,0                                 | 7,0/230,0 | 6,0/161,0 |
| Min/Max                          | 0/1160   | 0/641                                     | 1/521     | 0/641     |
| <b>CD4+ Zellzahl zu Woche 96</b> |  |   |           |           |
| n [1]                            | 213  | 54  | 11        | 65        |
| Mittelwert                       | 369,8  | 244,7                                     | 257,3     | 246,9     |
| SD                               | 251,50   | 277,88                                    | 323,74    | 283,45    |

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut |   |               |               |              |
|---|--|---|---------------|---------------|--------------|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                  | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |               |               |              |
|   |  | ARV*=0                                    | ARV*=1        | Gesamt        |              |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   | Median   | 307,0                                     | 199,5         | 125,0         | 194,0        |
|   | Q1/Q3  | 204,0 / 470,0                             | 84,0 / 307,0  | 105,0 / 289,0 | 90,0 / 306,0 |
|   | Min/Max  | 0 / 1408                                  | 1 / 1823      | 66 / 1197     | 1 / 1823     |
|   | <b>CD4+ Zellzahl, Veränderung zu Woche 96</b>        |   |               |               |              |
| n [1]   | 213  | 54  | 11            | 65            |              |
| Mittelwert  | 204,7  | 124,9                                     | 90,6          | 119,1         |              |
| SD  | 191,28   | 200,37                                    | 215,98        | 201,76        |              |
| Median  | 175,0  | 79,5                                      | 69,0          | 75,0          |              |
| Q1/Q3   | 89,0 / 288,0   | -1,0 / 176,0                              | -67,0 / 128,0 | -1,0 / 162,0  |              |
| Min/Max   | -514 / 1078  | -230 / 1182                               | -130 / 676    | -230 / 1182   |              |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe |  |   |               |               |              |
| [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt  |  |   |               |               |              |
| (39ViiV, 2019, Tabelle 2.03, 2.04; 44ViiV, 2021, Tabelle 2.03, 2.04)  |  |   |               |               |              |

Bis Woche 96 zeigt sich in beiden Kohorten ein bedeutsamer Anstieg der absoluten CD4+ Zellzahl, der in der randomisierten Kohorte höher ist als in der nicht-randomisierten Kohorte.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie                        | Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ |              |
|-------------------------------|--|--------------|
|                               | Randomisierte Kohorte                                |              |
| 205888<br>(BRIGHTE)           | Placebo  | FTR 600 mg   |
| <b>Population ITT-E</b>       |  |              |
| N                             | 69   | 203          |
| <b>CD4+ Zellzahl an Tag 1</b> |  |              |
| n [1]                         | 69   | 196          |
| Mittelwert                    | 11,36  | 10,46        |
| SD                            | 8,766  | 9,615        |
| Median                        | 10,80  | 8,90         |
| Q1/Q3                         | 3,60 / 16,50   | 1,90 / 16,15 |
| Min/Max                       | 0,0 / 44,0   | 0,1 / 39,9   |
| <b>CD4+ Zellzahl an Tag 8</b> |  |              |
| n [1]                         | 63   | 192          |

| Studie   | Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ  |                |              |
|--|---|----------------|--------------|
|  | Randomisierte Kohorte   |                |              |
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Placebo   | FTR 600 mg     |              |
|  | Mittelwert  | 11,69          | 11,33        |
|  | SD  | 9,012          | 10,021       |
|  | Median  | 10,40          | 9,00         |
|  | Q1/Q3   | 3,80 / 17,50   | 2,65 / 16,45 |
|  | Min/Max   | 0,1 / 43,8     | 0,2 / 44,4   |
| <b>CD4+ Zellzahl, Veränderung an Tag 8</b>   |   |                |              |
| n [1]  | 69  | 196            |              |
| Mittelwert   | 0,26  | 0,86           |              |
| SD   | 1,636   | 2,036          |              |
| Median   | 0,10  | 0,40           |              |
| Q1/Q3  | -0,40 / 1,10  | -0,10 / 1,75   |              |
| Min/Max  | -4,3 / 6,0  | -3,8 / 9,6     |              |
| <b>Behandlungsunterschied, Veränderung an Tag 8</b>  |   |                |              |
| n [2]  | 69  | 196            |              |
| Adjustierter Mittelwert (SE)   | 0,243 (0,2333)  | 0,860 (0,1384) |              |
| 95% Konfidenzintervall   | (-0,216; 0,703)   | (0,588; 1,133) |              |
| Differenz [3]  | 0,617   |                |              |
| 95% Konfidenzintervall   | (0,082; 1,151)  |                |              |
| statistische Methodik  | <p>Fehlende Werte für Tag 8 wurden mittels D1OCF (Day 1 observation carried forward)/LOCF (Last observation carried forward) imputiert.</p> <p>Einfaktorielle Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit homogenen Steigungen und Varianzen, mit der Kovariable CD4+ Zellzahl an Tag 1</p> <p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum</p> <p>[3] Differenz der adjustierten Mittelwerte (FTR 600 mg – Placebo)</p> |                |              |
| <small>(<sup>39</sup>ViiV, 2019, Tabelle 2.24, 2.27;<sup>44</sup>ViiV, 2021, Tabelle 2.03)</small> |   |                |              |

Bei der relativen CD4+ Zellzahl zeigte sich für Fostemsavir im Vergleich zu Placebo eine größere Veränderung von Tag 1 bis Tag 8.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ |   |            |            |
|---|--|---|------------|------------|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                  | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |            |            |
|   |  | ARV*=0                                    | ARV*=1     | Gesamt     |
| <b>205888 (BRIGHTE)</b>   |  |   |            |            |
| <b>Population ITT-E</b>   |  |   |            |            |
| N   | 272  | 80  | 19         | 99         |
| <b>CD4+ Zellzahl an Baseline</b>  |  |   |            |            |
| n [1]   | 272  | 80  | 19         | 99         |
| Mittelwert  | 10,59  | 6,75                                      | 7,55       | 6,91       |
| SD  | 9,342  | 6,834                                     | 6,904      | 6,819      |
| Median  | 9,00   | 3,80                                      | 6,30       | 4,60       |
| Q1/Q3   | 2,20/16,20   | 1,00/11,40                                | 1,20/10,10 | 1,10/11,30 |
| Min/Max   | 0,0/44,0   | 0,0/25,3                                  | 0,1/23,8   | 0,0/25,3   |
| <b>CD4+ Zellzahl zu Woche 96</b>  |  |   |            |            |
| n [1]   | 213  | 54  | 11         | 65         |
| Mittelwert  | 19,46  | 12,24                                     | 12,80      | 12,33      |
| SD  | 9,194  | 7,663                                     | 9,360      | 7,897      |
| Median  | 17,80  | 11,05                                     | 8,90       | 10,90      |
| Q1/Q3   | 13,10/24,70  | 6,80/18,50                                | 7,80/13,20 | 7,00/18,40 |
| Min/Max   | 0,0/52,2   | 0,2/32,5                                  | 6,8/38,8   | 0,2/38,8   |
| <b>CD4+ Zellzahl, Veränderung zu Woche 96</b>   |  |   |            |            |
| n [1]   | 213  | 54  | 11         | 65         |
| Mittelwert  | 8,44   | 4,10                                      | 2,98       | 3,91       |
| SD  | 6,409  | 4,628                                     | 5,512      | 4,760      |
| Median  | 7,80   | 4,15                                      | 1,60       | 3,6        |
| Q1/Q3   | 4,20/12,80   | 0,40/7,70                                 | -1,40/7,20 | 0,30/7,70  |
| Min/Max   | -14,4/29,8   | -4,7/13,6                                 | -3,4/15,0  | -4,7/15,0  |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe |  |   |            |            |
| [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt  |  |   |            |            |
| (44ViiV, 2021, Tabelle 2.03, 2.04; 45ViiV, 2020, Tabelle 2.03, 2.04)  |  |   |            |            |

Bis Woche 96 zeigt sich in beiden Kohorten ein deutlicher Anstieg der relativen CD4+ Zellzahl, der in der randomisierten Kohorte höher ist als in der nicht-randomisierten Kohorte.

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut – RCT**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut

| <b>Studie</b>           | <b>Operationalisierung</b>   |
|-------------------------|--|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E-Population.<br>Die CD8+ Zellzahl wurden zu Baseline, an Tag 8 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 und danach alle 12 Wochen und/oder bei Studienabbruch ( $\pm 5$ Tage) bestimmt.<br>Dargestellt werden für die randomisierte Phase die Werte zu Tag 1 und 8 sowie für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte) die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 96. |

*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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut 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 |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

*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 4-47: Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie                        | Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut |            |
|-------------------------------|--|------------|
|                               | Randomisierte Kohorte                                |            |
| 205888 (BRIGHTE)              | Placebo  | FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>       |  |            |
| N                             | 69   | 203        |
| <b>CD8+ Zellzahl an Tag 1</b> |  |            |
| n [1]                         | 69   | 196        |
| Mittelwert                    | 770,6  | 743,2      |
| SD                            | 470,03   | 486,80     |
| Median                        | 687,0  | 647,0      |

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut |  |              |
|---|--|--|--------------|
|   | Randomisierte Kohorte                                |  |              |
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Placebo  | FTR 600 mg   |              |
|   | Q1/Q3  | 472,0/983,0  | 385,0/946,0  |
|   | Min/Max  | 20/2299  | 61/2700      |
| <b>CD8+ Zellzahl an Tag 8</b>                               |  |  |              |
|   | n [1]  | 63   | 192          |
|   | Mittelwert   | 823,2  | 794,5        |
|   | SD   | 485,01   | 498,26       |
|   | Median   | 667,0  | 738,0        |
|   | Q1/Q3  | 504,0/1007,0   | 407,5/1039,0 |
|   | Min/Max  | 86/2398  | 40/2768      |
| <b>CD8+ Zellzahl, Veränderung an Tag 8</b>                  |  |  |              |
|   | n [1]  | 63   | 185          |
|   | Mittelwert   | 39,7   | 52,0         |
|   | SD   | 277,94   | 305,02       |
|   | Median   | 47,0   | 50,0         |
|   | Q1/Q3  | -75,0/212,0  | -98,0/191;0  |
|   | Min/Max  | -853/675   | -1055/1403   |
|   | statistische Methodik                                | [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt |              |
| (39)ViiV, 2019, Tabelle 2.28; (44)ViiV, 2021, Tabelle 2.05) |  |  |              |

Bei der absoluten CD8+ Zellzahl zeigten sich für Fostemsavir und Placebo ähnliche Veränderungen von Tag 1 bis Tag 8.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                                     | Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut |   |        |        |    |
|--|--|---|--------|--------|----|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                  | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |        |        |    |
|  |  | ARV*=0                                    | ARV*=1 | Gesamt |    |
| 205888<br>(BRIGHTE)                        |  |   |        |        |    |
| <b>Population ITT-E</b>                    |  |   |        |        |    |
|  | N  | 272                                       | 80     | 19     | 99 |
| <b>CD8+ Zellzahl an Baseline (absolut)</b> |  |   |        |        |    |
|  | n [1]  | 272                                       | 80     | 19     | 99 |

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut |   |                |                |
|---|--|---|----------------|----------------|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                  | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |                |                |
| 205888<br>(BRIGHTE)   |  | ARV*=0                                    | ARV*=1         | Gesamt         |
| Mittelwert  | 756,3  | 674,6                                     | 711,3          | 681,6          |
| SD  | 482,43   | 475,80                                    | 431,79         | 465,78         |
| Median  | 665,5  | 571,0                                     | 521,0          | 537,0          |
| Q1/Q3   | 422,5 / 971,5  | 314,0 / 897,5                             | 381,0 / 1032,0 | 326,0 / 912,0  |
| Min/Max   | 20 / 2700  | 67 / 2252                                 | 224 / 1553     | 67 / 2252      |
| <b>CD8+ Zellzahl zu Woche 96</b>  |  |   |                |                |
| n [1]   | 213  | 54  | 11             | 65             |
| Mittelwert  | 891,9  | 1011,7                                    | 890,3          | 991,1          |
| SD  | 406,59   | 561,16                                    | 355,99         | 531,68         |
| Median  | 816,0  | 939,0                                     | 887,0          | 934,0          |
| Q1/Q3   | 613,0 / 1141,0                                       | 641,0 / 1275,0                            | 533,0 / 1030,0 | 641,0 / 1246,0 |
| Min/Max   | 205 / 2707   | 137 / 2942                                | 456 / 1698     | 137 / 2942     |
| <b>CD8+ Zellzahl, Veränderung zu Woche 96</b>   |  |   |                |                |
| n [1]   | 213  | 54  | 11             | 65             |
| Mittelwert  | 115,3  | 240,0                                     | 102,1          | 216,6          |
| SD  | 455,62   | 474,21                                    | 550,70         | 486,14         |
| Median  | 129,0  | 171,5                                     | 77,0           | 135,0          |
| Q1/Q3   | -114,0 / 370,0                                       | -12,0 / 503,0                             | -93,0 / 449,0  | -25,0 / 449,0  |
| Min/Max   | -1722 / 1516   | -885 / 1469                               | -792 / 1010    | -885 / 1469    |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe   |  |   |                |                |
| [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt<br>( <sup>44</sup> ViiV, 2021, Tabelle 2.05, 2.06; <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.05, 2.06) |  |   |                |                |

Bis Woche 96 zeigt sich in beiden Kohorten ein Anstieg der absoluten CD8+ Zellzahl, der in der nicht-randomisierten Kohorte höher ist als in der randomisierten Kohorte.

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.6 Endpunkt: Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut

| Studie                  | Operationalisierung   |
|-------------------------|---|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E-Population.<br>Die CD4+ und CD8+ Zellzahlen wurden zu Baseline, an Tag 8 sowie zu Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 und danach alle 12 Wochen und/oder bei Studienabbruch ( $\pm 5$ Tage) bestimmt und daraus das Verhältnis der beiden berechnet.<br>Dargestellt werden für die randomisierte Phase die Werte zu Tag 1 und 8 sowie für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte) die mittleren Änderungen des Verhältnisses von CD4+ und CD8+ Zellzahlen gegenüber Baseline zu Woche 96. |

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut 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 |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

*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 4-51: Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut |             |
|---|---|-------------|
|   | Randomisierte Kohorte                                     |             |
| 205888<br>(BRIGHTE)                             | Placebo   | FTR 600 mg  |
| <b>Population ITT-E</b>                         |   |             |
| N   | 69  | 203         |
| <b>CD4+/CD8+ Zellzahl an Tag 1 (absolut)</b>    |   |             |
| n [1]   | 69  | 203         |
| Mittelwert                                      | 0,22  | 0,19        |
| SD  | 0,264   | 0,232       |
| Median  | 0,20  | 0,10        |
| Q1/Q3   | 0,10 / 0,30   | 0,00 / 0,30 |
| Min/Max   | 0,0 / 1,9   | 0,0 / 1,4   |
| <b>CD4+/CD8+ Zellzahl an Tag 8</b>              |   |             |
| n [1]   | 63  | 193         |
| Mittelwert                                      | 0,22  | 0,21        |
| SD  | 0,259   | 0,249       |
| Median  | 0,20  | 0,10        |
| Q1/Q3   | 0,10 / 0,30   | 0,00 / 0,30 |
| Min/Max   | 0,0 / 1,8   | 0,0 / 1,5   |
| <b>CD4+/CD8+ Zellzahl, Veränderung an Tag 8</b> |   |             |
| n [1]   | 63  | 193         |
| Mittelwert                                      | 0,00  | 0,02        |
| SD  | 0,051   | 0,065       |
| Median  | 0,00  | 0,00        |

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut  |             |
|---|--|-------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Randomisierte Kohorte  |             |
|   | Placebo  | FTR 600 mg  |
|   | Q1/Q3  | 0,00 / 0,00 |
| Min/Max   | -0,1 / 0,1   | -0,2 / 0,3  |
| statistische Methodik   | [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt<br>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitraum<br>[3] Differenz der adjustierten Mittelwerte (FTR 600 mg – Placebo) |             |
| ( <sup>44</sup> ViiV, 2021, Tabelle 2.07; <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.07) |  |             |

Für Fostemsavir und Placebo zeigten sich zwischen Tag 1 und Tag 8 kaum Veränderungen in der CD4+/CD8+ Zellzahl.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                                | Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut |   |             |             |
|---------------------------------------|---|---|-------------|-------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)                   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                       | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |             |             |
|                                       |   | ARV*=0                                    | ARV*=1      | Gesamt      |
|                                       | <b>Population ITT-E</b>                                   |   |             |             |
| N                                     | 272   | 80  | 19          | 99          |
| <b>CD4+/CD8+ Zellzahl an Baseline</b> |   |   |             |             |
| n [1]                                 | 272   | 80  | 19          | 99          |
| Mittelwert                            | 0,20  | 0,11                                      | 0,13        | 0,11        |
| SD                                    | 0,240   | 0,132                                     | 0,129       | 0,132       |
| Median                                | 0,10  | 0,10                                      | 0,10        | 0,10        |
| Q1/Q3                                 | 0,00 / 0,30   | 0,00 / 0,20                               | 0,00 / 0,20 | 0,00 / 0,20 |
| Min/Max                               | 0,0 / 1,9   | 0,0 / 0,6                                 | 0,0 / 0,4   | 0,0 / 0,6   |
| <b>CD4+/CD8+ Zellzahl zu Woche 96</b> |   |   |             |             |
| n [1]                                 | 213   | 55  | 11          | 66          |
| Mittelwert                            | 0,44  | 0,21                                      | 0,25        | 0,22        |
| SD                                    | 0,288   | 0,166                                     | 0,266       | 0,184       |
| Median                                | 0,40  | 0,20                                      | 0,20        | 0,20        |
| Q1/Q3                                 | 0,20 / 0,60   | 0,10 / 0,30                               | 0,10 / 0,30 | 0,10 / 0,30 |
| Min/Max                               | 0,0 / 1,9   | 0,0 / 0,6                                 | 0,1 / 1,0   | 0,0 / 1,0   |

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut |   |           |           |           |
|---|---|---|-----------|-----------|-----------|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                       | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |           |           | Gesamt    |
|   |   | ARV*=0                                    | ARV*=1    |           |           |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |   |   |           |           |           |
| <b>CD4+/CD8+ Zellzahl, Veränderung zu Woche 96</b>  |   |   |           |           |           |
|   | n [1]   | 213                                       | 55        | 11        | 66        |
|   | Mittelwert  | 0,24                                      | 0,09      | 0,08      | 0,08      |
|   | SD  | 0,223                                     | 0,121     | 0,194     | 0,134     |
|   | Median  | 0,20                                      | 0,10      | 0,00      | 0,10      |
|   | Q1/Q3   | 0,10/0,30                                 | 0,00/0,20 | 0,00/0,10 | 0,00/0,20 |
|   | Min/Max   | -1,2/0,9                                  | -0,1/0,5  | -0,1/0,6  | -0,1/0,6  |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe |   |   |           |           |           |
| [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt  |   |   |           |           |           |
| (44ViiV, 2021, Tabelle 2.07,2.08;45ViiV, 2020, Tabelle 2.07, 2.08)  |   |   |           |           |           |

Bis Woche 96 zeigt sich in beiden Kohorten eine Veränderung des Verhältnisses von CD4+ und CD8+ Zellzahlen, die in der randomisierten Kohorte höher ist als in der nicht-randomisierten Kohorte.

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.13.1.7 Endpunkt: Veränderung des EQ-5D-3L VAS – RCT**

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Veränderung des EQ-5D-3L VAS

| Studie                      | Operationalisierung  |
|-----------------------------|--|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b> | <p>Der EQ-5D-3L (European Quality of Life-Five Dimensions 3 Level) ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression, über je 3 Level bzw. Antwortmöglichkeiten: Level 1: Keine Probleme, Level 2: Einige Probleme, Level 3: Extreme Probleme. Anhand einer visuellen Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <p>Der EQ 5D-3L VAS kann Werte zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“) annehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert <math>\geq 7</math></li> <li>• Verschlechterung: Änderung gegenüber dem Ausgangswert <math>\leq -7</math></li> </ul> <p>Die Werte für diesen Endpunkt wurden zu Baseline und für die Wochen 12, 24, 48, 60, 72, 84 und 96 berichtet.</p> <p>Dargestellt werden für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte) die Ergebnisse zu Baseline und zu Woche 96. Für die randomisierte Phase liegen Werte nach Baseline vor.</p> |

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des EQ-5D-3L VAS 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 |
|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b> | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Veränderung des EQ-5D-3L VAS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

*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 4-55: Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                  | Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D-3L VAS |   |
|-------------------------|---|---|
|                         | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg         | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> |   |   |
| <b>Population ITT-E</b> |   |   |
| N                       | 272   | 99  |
| <b>Baseline Wert</b>    |   |   |
| n [1]                   | 263   | 97  |
| Mittelwert              | 75,0  | 70,6                                      |
| SD                      | 21,26                                       | 21,70                                     |
| Median                  | 80,0  | 75,0                                      |
| Min/Max                 | 10 / 100                                    | 10 / 100                                  |
| <b>Wert zu Woche 96</b> |   |   |
| n [1]                   | 213   | 65  |
| Mittelwert              | 85,3  | 79,2                                      |
| SD                      | 16,31                                       | 19,45                                     |
| Median                  | 90,0  | 80,0                                      |
| Min/Max                 | 0 / 100                                     | 10 / 100                                  |

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung des EQ-5D-3L VAS     |   |
|---|---|---|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   | <b>Randomisierte<br/>Kohorte<br/>FTR 600 mg</b> | <b>Nicht-Randomisierte<br/>Kohorte<br/>FTR 600 mg</b> |
| <b>Woche 96, Veränderung zu Baseline</b>  |   |   |
| n [1]   | 207   | 64  |
| Mittelwert  | 9,7   | 5,3   |
| SD  | 20,60   | 19,25   |
| Median  | 8,0   | 5,0   |
| Min/Max   | -40 / 90  | -55 / 70  |
| p-Wert (gepaarter t-Test)   | <0,0001   | 0,0304  |
| Effektgröße (Cohen's d)   | 0,4732  | 0,2634  |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe |   |   |
| [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt  |   |   |
| (46)ViiV, 2020, Tabelle 6.15, 6.16)   |   |   |

In beiden Kohorten erhöhte sich der EQ-5D-3L VAS signifikant im Vergleich zu Baseline, wobei in der randomisierten Kohorte eine größere Verbesserung des EQ-5D-3L VAS zu beobachten war.

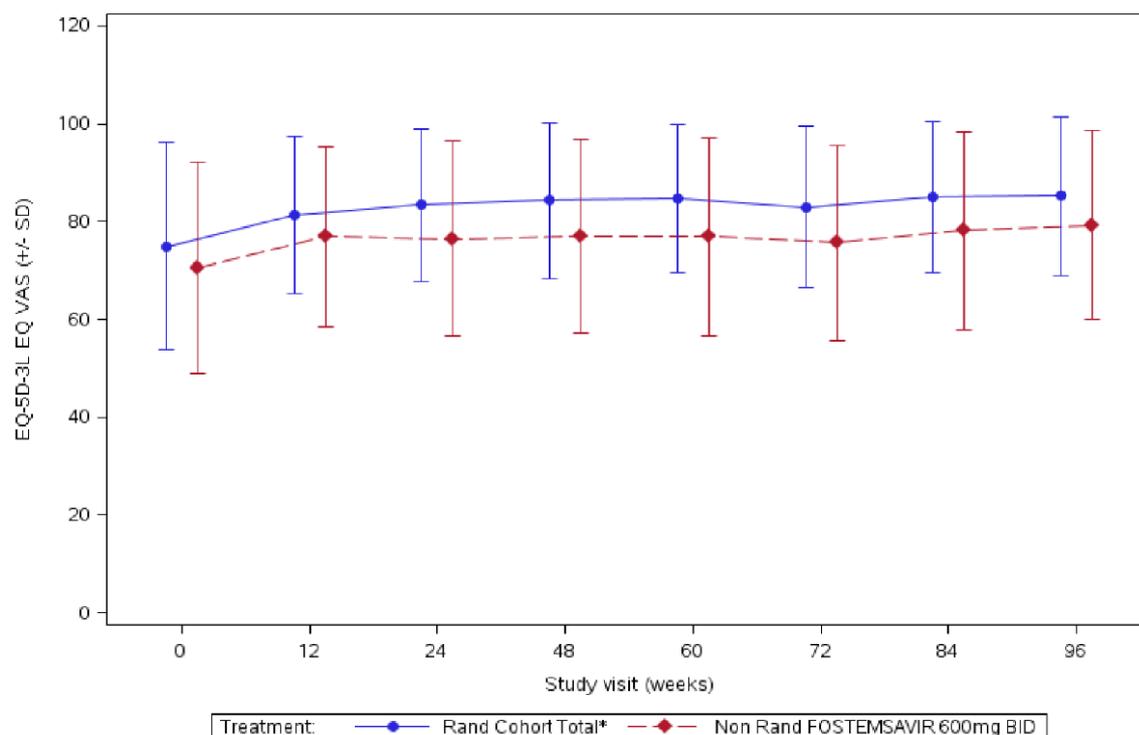


Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des EQ-5D-3L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-E)

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.8 Endpunkt: Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) – RCT**

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI)

| <b>Studie</b>               | <b>Operationalisierung</b>   |
|-----------------------------|--|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b> | <p>Der Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) ist ein 47-Item-Fragebogen, der in 5 Subskalen gruppiert ist: körperliches Wohlbefinden, globales/funktionales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden/Leben mit HIV, soziales Wohlbefinden und kognitive Funktion. 44 der Items werden auf einer Skala von 0-4 bewertet, und aus den Subskalen (0-176) wird eine Gesamtpunktzahl berechnet (<sup>38</sup>Via la-Danten, et al., 2010). Höhere Punktzahlen sind mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden. Die Gesamtpunktzahlen wurden im Rahmen der vorselektierten Analysen generiert; die Veränderungen gegenüber Baseline und die Subskalenwerte wurden post-hoc generiert.</p> <p>Die Werte für diesen Endpunkt wurden zu Baseline und für die Wochen 12, 24, 48, 60, 72, 84 und 96 berichtet.</p> <p>Dargestellt werden für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte) die Ergebnisse zu Baseline und zu Woche 96. Für die randomisierte Phase liegen Werte nach Baseline vor.</p> |

*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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) 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 |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

*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 4-58: Ergebnisse für Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                  | Ergebnisse für Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) |   |
|-------------------------|--|---|
|                         | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                                      | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> |  |   |
| <b>Population ITT-E</b> |  |   |
| N                       | 272  | 99  |
| <b>Baseline Wert</b>    |  |   |
| n [1]                   | 263  | 97  |
| Mittelwert              | 122,7  | 114,3                                     |

| Studie  | Ergebnisse für Veränderung Functional Assessment of HIV Infection (FAHI) |   |   |
|---|--|---|---|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |  | <b>Randomisierte<br/>Kohorte<br/>FTR 600 mg</b> | <b>Nicht-Randomisierte<br/>Kohorte<br/>FTR 600 mg</b> |
|   | SD   | 28,58   | 34,07   |
|   | Median   | 128,0   | 121,0   |
|   | Min/Max  | 50 / 176  | 36 / 72   |
| <b>Wert zu Woche 96</b>   |  |   |   |
|   | n [1]  | 214   | 64  |
|   | Mittelwert   | 129,6   | 122,9   |
|   | SD   | 29,10   | 35,19   |
|   | Median   | 134,0   | 128,3   |
|   | Min/Max  | 46 / 176  | 44 / 169  |
| <b>Woche 96, Veränderung zu Baseline</b>  |  |   |   |
|   | n [1]  | 206   | 63  |
|   | Mittelwert   | 5,3   | 4,9   |
|   | SD   | 23,97   | 26,40   |
|   | Median   | 3,9   | 2,0   |
|   | Min/Max  | -69 / 81  | -57 / 118   |
|   | p-Wert (gepaarter t-Test)  | 0,0019  | 0,1472  |
|   | Effektgröße (Cohen's d)  | 0,1875  | 0,1418  |
| * Anzahl der in der initialen optimierten Therapie voll aktiven und verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe |  |   |   |
| [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt  |  |   |   |
| ( <sup>46</sup> ViiV, 2020, Tabelle 6.17, 6.18)   |  |   |   |

In beiden Kohorten erhöhte sich der FAHI im Vergleich zu Baseline, wobei in der randomisierten Kohorte eine signifikante Verbesserung des FAHI zu beobachten war.

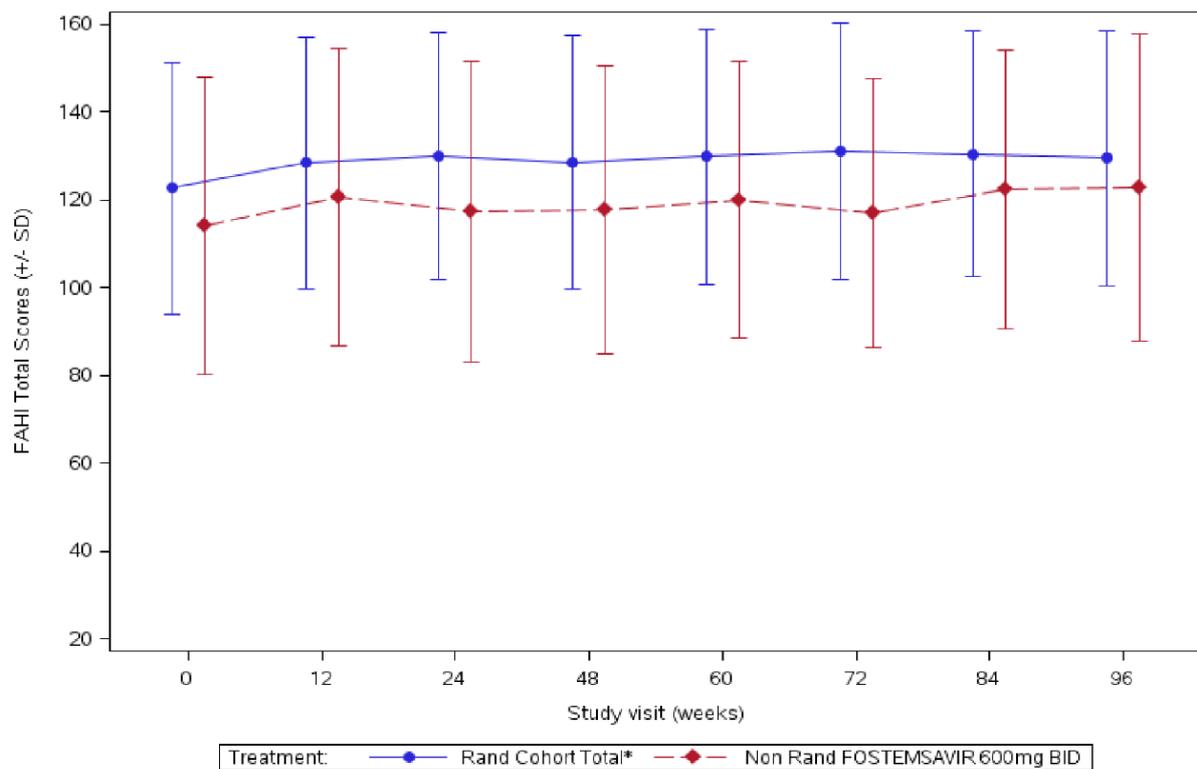


Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf für den mittleren Wert des FAHI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-E)

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

### 4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen

#### 4.3.1.3.1.9.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie                      | Operationalisierung  |
|-----------------------------|--|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b> | <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis oder jede Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands bei einem Studienteilnehmer, dem die Studienmedikation verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem ursächlichen Zusammenhang mit dieser Behandlung stand. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation stand. Die Erfassung erfolgte unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.</p> <p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führte,</li> <li>• lebensbedrohlich war,</li> <li>• einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte,</li> <li>• in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte,</li> <li>• eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte,</li> <li>• als ein wichtiges medizinisches Ereignis erachtet wurde (definiert als ein medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen konnte, das aber auf der Grundlage eines angemessenen medizinischen und wissenschaftlichen Urteils den Patienten gefährden oder einen Eingriff [z.B. medizinisch, chirurgisch] erforderlich machen konnte, um ein SUE zu verhindern.</li> </ul> <p>Die Definition von unerwünschten Ereignissen (UE) mit DAIDS Grad <math>\geq 3</math> unterschied sich von UEs nur hinsichtlich der Einstufung des Schweregrads.</p> <p>Bei „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um alle Studienabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten. Studienabbrüche wegen UEs waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand.</p> |

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse 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 |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

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 4-61: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie                         | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse |            |
|--------------------------------|--|------------|
|                                | Randomisierte Kohorte                  |            |
| 205888 (BRIGHTE)               | Placebo                                | FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>        |  |            |
| N                              | 69                                     | 203        |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b> |  |            |
| Anzahl Personen, n (%)         | 22 (32)                                | 83 (41)    |
| Relatives Risiko (%)*          | 1,28                                   |            |

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse |                   |
|---|--|-------------------|
|   | Randomisierte Kohorte                  |                   |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   | <b>Placebo</b>                         | <b>FTR 600 mg</b> |
| 95% Konfidenzintervall*   | (0,87; 1,88)                           |                   |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>                                 |  |                   |
| Anzahl Personen, n (%)  | 2 (3)                                  | 4 (2)             |
| Relatives Risiko (%)*   | 0,68                                   |                   |
| 95% Konfidenzintervall*   | (0,13; 3,63)                           |                   |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)</b>                       |  |                   |
| Anzahl Personen, n (%)  | 1 (1)                                  | 0                 |
| Relatives Risiko (%)*   | 0,11                                   |                   |
| 95% Konfidenzintervall*   | (0,00; 2,75)                           |                   |
| <b>Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4</b>                            |  |                   |
| Anzahl Personen, n (%)  | 4 (6)*                                 | 5 (2)*            |
| Relatives Risiko (%)*   | 0,42                                   |                   |
| 95% Konfidenzintervall*   | (0,12; 1,54)                           |                   |
| <b>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>                          |  |                   |
| Anzahl Personen, n (%)  | 2 (3)                                  | 3 (1)             |
| Relatives Risiko (%)*   | 0,51                                   |                   |
| 95% Konfidenzintervall*   | (0,09; 2,99)                           |                   |
| * Eigene Berechnungen<br>( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 3.1, 3.13, 3.17) |  |                   |

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse |  |
|---|--|--|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg    | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                             |  |  |
| <b>Population ITT-E</b>                                 |  |  |
| N   | 272                                    | 99   |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>                          |  |  |
| Anzahl Personen, n (%)                                  | 249 (92)                               | 98 (99)                                      |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>           |  |  |
| Anzahl Personen, n (%)                                  | 92 (34)                                | 48 (48)                                      |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)</b> |  |  |
| Anzahl Personen, n (%)                                  | 10 (4)                                 | 14 (14)                                      |

| Studie   | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse |  |
|--|--|--|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg    | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |  |  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4</b>                       |  |  |
| Anzahl Personen, n (%)   | 78 (29)                                | 49 (49)                                      |
| <b>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>                     |  |  |
| Anzahl Personen, n (%)   | 14 (5)                                 | 12 (12)                                      |
| <small>(<sup>47</sup>ViiV, 2020, Tabelle 3.17, 3.18, 3.20, 3.21)</small> |  |  |

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.9.2 Endpunkt: Ereignisse der CDC-Kategorie C – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Ereignissen der CDC-Kategorie C

| Studie                      | Operationalisierung   |
|-----------------------------|---|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b> | <p>Das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in drei Kategorien einteilt. Die Kategorien A bis C sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert.</p> <p>Die drei klinischen Kategorien entsprechen Symptomkomplexen, die im Krankheitsverlauf auftreten können. Die Kategorie A umfasst im Wesentlichen die asymptomatische HIV-Infektion, die Kategorie B erfasst Patienten ohne und die Kategorie C Patienten mit AIDS:</p> <p><u>ICD-10-GM Version 2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U60.1! Kategorie A<br/>Asymptomatische Infektion oder akute HIV-Krankheit oder (persistierende) generalisierte Lymphadenopathie [PGL]</li> <li>• U60.2! Kategorie B<br/>Symptomatische HIV-Krankheit, nicht Kategorie A oder C</li> </ul> |

- U60.3! Kategorie C  
Vorhandensein von AIDS-Indikatorerkrankungen (AIDS-definierende Erkrankungen)
- U60.9!  
Klinische Kategorie der HIV-Krankheit nicht näher bezeichnet

Dargestellt werden für die randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) sowie für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte, Woche 96) die Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis der CDC-Kategorie C sowie die häufigsten Ereignisse der Klasse C.

*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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisse der CDC-Kategorie C 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 |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 205888 (BRIGHTE) | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Ereignisse der CDC-Kategorie C ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

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 4-65: Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie   | Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C |            |
|--|---|------------|
|  | Randomisierte Kohorte                         |            |
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Placebo                                       | FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>  |   |            |
| N  | 69  | 203        |
| Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis der CDC-Kategorie C, n (%) | 1 (1)   | 2 (<1)     |
| Relatives Risiko (%)*  | 0,68  |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,06; 7,38)                                  |            |
| <b>Häufigste Ereignisse der Klasse C</b>                                 |   |            |
|  | n (%)   | n (%)      |
| CMW Ösophagitis  | 1 (1)   | 0          |
| Relatives Risiko (%)*  | 0,11  |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,00; 2,75)                                  |            |
| Herpes Simplex (GI, andere als Mund-Rachen-Raum und perianal)            | 0   | 1 (<1)     |
| Relatives Risiko (%)*  | 1,02  |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,04; 24,74)                                 |            |
| Rezidivierende Pneumonien  | 0   | 1 (<1)     |
| Relatives Risiko (%)*  | 1,02  |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,04; 24,74)                                 |            |
| * Eigene Berechnungen<br>( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 3.19)       |   |            |

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C |  |
|--|---|--|
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg           | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>  |   |  |
| N  | 272   | 99   |
| Anzahl Personen mit<br>mindestens einem Ereignis der<br>CDC-Kategorie C, n (%) | 23 (8)  | 15 (15)                                      |
| Anzahl der Ereignisse  | 34  | 28   |
| <b>Häufigste Ereignisse der Klasse C</b>                                       |   |  |
|  | n (%)   | n (%)  |
| Ösophageale Candida<br>definitive Diagnose                                     | 4 (1)   | 2 (2)  |
| Ösophageale Candida<br>vermutete Diagnose                                      | 3 (1)   | 3 (3)  |
| Pneumocystis-Pneumonie<br>klinische Diagnose                                   | 3 (1)   | 2 (2)  |
| Rezidivierende Pneumonien  | 3 (1)   | 1 (1)  |
| CMV-Retinitis  | 0   | 3 (3)  |
| HIV-Wasting-Syndrome   | 0   | 3 (3)  |
| Pneumocystis-Pneumonie<br>histologisch bestätigt                               | 1 (<1)  | 2 (2)  |
| Progressive multifokale<br>Leukenzephalopathie bestätigt                       | 3 (1)   | 0  |
| Disseminierte Histoplasmose  | 2 (<1)  | 0  |
| HIV-Demenz   | 2 (<1)  | 0  |
| Immunoblastisches Sarkom   | 0   | 2 (2)  |

(<sup>39</sup>ViiV, 2019, Tabelle 74)

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

| Studie                  | Operationalisierung   |
|-------------------------|---|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | Die Definition von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) und anderer UEs von Interesse, die im Folgenden unter UESI zusammengefasst sind, unterschied sich von den allgemeinen UEs nur hinsichtlich der Auswahl von spezifischen UEs für eine der Gruppen der UEs von speziellem Interesse. |

*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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende

Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

*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 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie   | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse |            |
|--|---|------------|
|  | Randomisierte Kohorte   |            |
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Placebo   | FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>  |   |            |
| <b>N</b>   | 69  | 203        |
|  | n (%)   | n (%)      |
| Inflammatorisches Immun-Rekonstitutions-Syndrom  | 0   | 1 (<1)*    |
| Relatives Risiko (%)*  | 1,02  |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,04; 24,74)   |            |
| Ventrikuläre Tachyarrhythmie   | 0   | 1 (<1)*    |
| Relatives Risiko (%)*  | 1,02  |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,04; 24,74)   |            |
| Überempfindlichkeitsreaktion**   | 2 (3)   | 5 (2)      |
| Relatives Risiko (%)*  | 0,85  |            |
| 95% Konfidenzintervall*  | (0,17; 4,28)  |            |
| Muskuloskelettale Ereignisse   | 0   | 0          |
| * Eigene Berechnungen  |   |            |
| ** Es wurden nur Ereignisse aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes berichtet<br>( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 75, 76, 3.1) |   |            |

Unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse waren keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und keine Ereignisse von DAIDS Grad  $\geq 3$ .

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse |   |
|---|---|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                             | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |   |   |
| <b>Population ITT-E</b>   |   |   |
|   | <b>N</b>  | 272                                       |
|   |   | 99  |
|   | n (%)   | n (%)                                     |
|   | Inflammatorisches Immun-Rekonstitutions-Syndrom                 | 6 (2)*                                    |
|   | Ventrikuläre Tachyarrhythmie                                    | 2 (2)*                                    |
|   | Überempfindlichkeitsreaktion                                    | 11 (4)*                                   |
|   | Muskuloskelettale Ereignisse                                    | 42 (15)                                   |
|   |   | 23 (23)                                   |
|   |   | 1 (<1)*                                   |
|   |   | 0   |
| * Eigene Berechnungen<br>( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 75, 76, 77, 78, 3.2) |   |   |

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse |   |
|--|--|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg  | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>  |  |   |
|  | <b>N</b>   | 272                                       |
|  |  | 99  |
|  | n (%)  | n (%)                                     |
|  | Inflammatorisches Immun-Rekonstitutions-Syndrom                                | 2 (<1)*                                   |
|  | Ventrikuläre Tachyarrhythmie   | 1 (1)*                                    |
|  | Überempfindlichkeitsreaktion   | 1 (<1)*                                   |
|  | Muskuloskelettale Ereignisse   | 1 (<1)*                                   |
|  |  | 0   |
|  |  | 0   |
|  |  | 0   |
| * Eigene Berechnungen<br>( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 75, 76, 77, 78, 3.14) |  |   |

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse DAIDS Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse DAIDS Grad 3 oder 4 |   |
|---|---|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg   | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |   |   |
| <b>Population ITT-E</b>   |   |   |
|   | <b>N</b>  | 272                                       |
|   |   | 99  |
|   | <b>n (%)</b>  | n (%)                                     |
|   | Inflammatorisches Immun-Rekonstitutions-Syndrom                                     | 3 (1)*                                    |
|   | Ventrikuläre Tachyarrhythmie  | 1 (1)*                                    |
|   | Überempfindlichkeitsreaktion  | 0   |
|   | Muskuloskelettale Ereignisse  | 2 (<1)*                                   |
|   |   | 1 (1)*                                    |
|   |   | 0   |
| * Eigene Berechnungen<br>( <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 75, 76,77,78, 3.2) |   |   |

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

**4.3.1.3.1.9.3 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT**

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

| Studie                  | Operationalisierung  |
|-------------------------|--|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | Die unerwünschten Ereignisse wurden nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Classes [SOCs] und Preferred Terms [PTs] nach MedDRA), die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm oder insgesamt bei mindestens 10 Patientinnen UND bei mindestens 1% der Patientinnen in einem Studienarm aufgetreten sind, ausgewertet.<br>Dargestellt werden für die randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) sowie für die offene Phase (randomisierte und nicht-randomisierte Kohorte, Woche 96) die Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis sowie die häufigsten Ereignisse nach SOC und PT. |

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>205888 (BRIGHTE)</b> | niedrig                               | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) war das gesamte Studienpersonal und die Patienten in der Studie 205888 (BRIGHTE) verblindet (doppelblindes Studiendesign). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in RCT ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Für die offene, nicht randomisierte Phase (bis Woche 96) der Studie 205888 (BRIGHTE) geht ViiV Healthcare aufgrund des Studiendesigns generell von einer potenziell hohen Verzerrung aus.

*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 4-75: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8)

| Studie   | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |            |
|--|--|------------|
|  | Randomisierte Kohorte                                  |            |
| 205888<br>(BRIGHTE)                                  | Placebo  | FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>                              |  |            |
| N  | 69   | 203        |
| Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%) | 22 (32)  | 83 (41)    |
| <b>Häufigste Ereignisse nach SOC</b>                 |  |            |
|  | n (%)  | n (%)      |
| Gastrointestinale Störungen                          | 10 (14)  | 42 (21)    |
| Relatives Risiko (%)*                                | 1,43   |            |
| 95% Konfidenzintervall*                              | (0,76; 2,69)   |            |
| Erkrankungen des Nervensystems                       | 8 (12)   | 16 (8)     |
| Relatives Risiko (%)*                                | 0,68   |            |
| 95% Konfidenzintervall*                              | (0,30; 1,52)   |            |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen              | 3 (4)  | 18 (9)     |
| Relatives Risiko (%)*                                | 2,04   |            |
| 95% Konfidenzintervall*                              | (0,62; 6,71)   |            |
| <b>Häufigste Ereignisse nach PT</b>                  |  |            |
|  | n (%)  | n (%)      |
| Übelkeit   | 4 (6)  | 14 (7)     |
| Relatives Risiko (%)*                                | 1,19   |            |
| 95% Konfidenzintervall*                              | (0,41; 3,49)   |            |
| <sup>39</sup> ViiV, 2019, Tabelle 3.1)               |  |            |

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |  |
|---|--|--|
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                    | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>   |  |  |
| N   | 272  | 99   |
| Anzahl Personen mit<br>mindestens einem Ereignis,<br>n (%)                            | 249 (92)   | 98 (99)                                      |
| <b>Häufigste Ereignisse nach SOC</b>  |  |  |
|   | n (%)  | n (%)  |
| Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen  | 190 (70)   | 78 (79)                                      |
| Gastrointestinale Störungen   | 155 (57)   | 53 (54)                                      |
| Erkrankungen des<br>Nervensystems   | 89 (33)  | 34 (34)                                      |
| Allgemeine Störungen und<br>Bedingungen der<br>Administration                         | 88 (32)  | 48 (48)                                      |
| Erkrankungen der Haut und<br>des Unterhautzellgewebes                                 | 83 (31)  | 42 (42)                                      |
| Muskel-Skelett- und<br>Bindegewebserkrankungen  | 81 (30)  | 41 (41)                                      |
| Respiratorische, thorakale und<br>mediastinale Erkrankungen                           | 80 (29)  | 27 (27)                                      |
| Untersuchungen  | 60 (22)  | 20 (20)                                      |
| Psychiatrischen Störungen   | 56 (21)  | 14 (14)                                      |
| Stoffwechsel- und<br>Ernährungsstörungen  | 53 (19)  | 25 (25)                                      |
| Neoplasmen gutartig, bösartig<br>und nicht spezifiziert (inkl.<br>Zysten und Polypen) | 44 (16)  | 27 (27)                                      |
| Verletzungen, Vergiftungen<br>und<br>Verfahrenskomplikationen                         | 42 (15)  | 15 (15)                                      |
| Nieren- und<br>Harnwegserkrankungen   | 32 (12)  | 21 (21)                                      |
| Augenkrankheiten  | 29 (11)  | 9 (9)  |
| Störungen des<br>Fortpflanzungssystems und<br>der Brust                               | 29 (11)  | 9 (9)  |

| Studie                        | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |   |         |
|-------------------------------|--|---|---------|
|                               | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                    | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |         |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   | Vaskuläre Störungen                                    | 25 (9)                                    | 11 (11) |
|                               | Störungen des Blut- und Lymphsystems                   | 23 (8)                                    | 18 (18) |
|                               | Störungen des Immunsystems                             | 19 (7)                                    | 3 (3)   |
|                               | Herzerkrankungen                                       | 18 (7)                                    | 15 (15) |
|                               | Ohr- und Labyrinthkrankungen                           | 16 (6)                                    | 10 (10) |
|                               | Hepatobiliäre Störungen                                | 16 (6)                                    | 8 (8)   |
|                               | <b>Häufigste Ereignisse nach PT</b>                    |   |         |
|                               | n (%)  | n (%)                                     |         |
| Durchfall                     | 62 (23)  | 25 (25)                                   |         |
| Übelkeit                      | 45 (17)  | 21 (21)                                   |         |
| Infektion der oberen Atemwege | 42 (15)  | 15 (15)                                   |         |
| Kopfschmerz                   | 37 (14)  | 12 (12)                                   |         |
| Nasopharyngitis               | 34 (13)  | 19 (19)                                   |         |
| Husten                        | 34 (13)  | 11 (11)                                   |         |
| Bronchitis                    | 34 (13)  | 6 (6)                                     |         |
| Fieber                        | 30 (11)  | 18 (18)                                   |         |
| Erbrechen                     | 30 (11)  | 9 (9)                                     |         |
| Influenza                     | 26 (10)  | 13 (13)                                   |         |
| Arthralgie                    | 23 (8)   | 9 (9)                                     |         |
| Konstipation                  | 23 (8)   | 6 (6)                                     |         |
| Sinusitis                     | 22 (8)   | 11 (11)                                   |         |
| Abdominalschmerz              | 22 (8)   | 5 (5)                                     |         |
| Pneumonie                     | 21 (8)   | 8 (8)                                     |         |
| Depression                    | 19 (7)   | 3 (3)                                     |         |
| Müdigkeit                     | 18 (7)   | 16 (16)                                   |         |
| Orale Candidose               | 18 (7)   | 11 (11)                                   |         |
| Schwindel                     | 17 (6)   | 5 (5)                                     |         |
| Schlaflosigkeit               | 17 (6)   | 2 (2)                                     |         |
| Rückenschmerzen               | 16 (6)   | 13 (13)                                   |         |
| Harnwegsinfekt                | 16 (6)   | 10 (10)                                   |         |
| Schmerzen in den Extremitäten | 14 (5)   | 7 (7)                                     |         |

| Studie   | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |   |         |
|--|--|---|---------|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                    | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |         |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                              |  |   |         |
|  | Anogenitale Warzen                                     | 13 (5)                                    | 6 (6)   |
|  | Gastroenteritis  | 13 (5)                                    | 6 (6)   |
|  | Oberbauchschmerzen                                     | 13 (5)                                    | 4 (4)   |
|  | Blut-Kreatinin erhöht                                  | 12 (4)                                    | 4 (4)   |
|  | Hypertonie   | 12 (4)                                    | 3 (3)   |
|  | Dyspnoe  | 12 (4)                                    | 3 (3)   |
|  | Asthenie   | 11 (4)                                    | 14 (14) |
|  | Myalgie  | 11 (4)                                    | 6 (6)   |
|  | Periphere Ödeme  | 11 (4)                                    | 3 (3)   |
|  | Verstopfte Nase  | 11 (4)                                    | 1 (1)   |
|  | Pharyngitis  | 10 (4)                                    | 4 (4)   |
|  | Dyspepsie  | 10 (4)                                    | 2 (2)   |
|  | Flatulenz  | 10 (4)                                    | 1 (1)   |
| <small>(<sup>39</sup>ViiV, 2019, Tabelle 3.9301)</small> |  |   |         |

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) traten insgesamt nur 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, daher wird auf eine Darstellung nach SOC und PT verzichtet.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                               | Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |   |         |
|--------------------------------------|---|---|---------|
|                                      | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                                   | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |         |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>          |   |   |         |
| <b>Population ITT-E</b>              |   |   |         |
|                                      | <b>N</b>  | 272                                       | 99      |
|                                      | Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)                  | 92 (34)                                   | 48 (48) |
| <b>Häufigste Ereignisse nach SOC</b> |   |   |         |
|                                      |   | n (%)                                     | n (%)   |
|                                      | Infektionen und parasitäre Erkrankungen                               | 39 (14)                                   | 22 (22) |

| Studie   | Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT                 |  |         |
|--|---|--|---------|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg   | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |         |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                            |   |  |         |
|  | Neoplasmen gutartig, bösartig<br>und nicht spezifiziert (inkl.<br>Zysten und Polypen) | 16 (6)                                       | 14 (14) |
|  | Gastrointestinale Störungen   | 15 (6)                                       | 4 (4)   |
|  | Herzerkrankungen  | 8 (3)  | 6 (6)   |
|  | Nieren- und<br>Harnwegserkrankungen   | 5 (2)  | 7 (7)   |
|  | Allgemeine Störungen und<br>Bedingungen der<br>Administration                         | 5 (2)  | 6 (6)   |
|  | Erkrankungen des<br>Nervensystems   | 5 (2)  | 5 (5)   |
| <b>Häufigste Ereignisse nach PT</b>                    |   |  |         |
|  |   | n (%)  | n (%)   |
|  | Pneumonie   | 12 (4)                                       | 3 (3)   |
| <small>(<sup>47</sup>ViiV, 2020, Tabelle 3.18)</small> |   |  |         |

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) trat insgesamt nur ein tödliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, daher wird auf eine Darstellung nach SOC und PT verzichtet.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |  |
|---|---|--|
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                                   | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>   |   |  |
| N   | 272   | 99   |
| Anzahl Personen mit<br>mindestens einem Ereignis,<br>n (%)                            | 10 (4)  | 14 (14)                                      |
| <b>Häufigste Ereignisse nach SOC</b>  |   |  |
|   | n (%)   | n (%)  |
| Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen  | 6 (2)   | 5 (5)  |
| Neoplasmen gutartig, bösartig<br>und nicht spezifiziert (inkl.<br>Zysten und Polypen) | 3 (1)   | 5 (5)  |
| <small>(<sup>47</sup>ViiV, 2020, Tabelle 3.18)</small>                                |   |  |

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) traten insgesamt nur 9 unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 auf, daher wird auf eine Darstellung nach SOC und PT verzichtet.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 nach SOC und PT |  |
|--|--|--|
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg  | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>Population ITT-E</b>                                    |  |  |
| N  | 272  | 99   |
| Anzahl Personen mit<br>mindestens einem Ereignis,<br>n (%) | 78 (29)  | 49 (49)                                      |
| <b>Häufigste Ereignisse nach SOC</b>                       |  |  |
|  | n (%)  | n (%)  |
| Infektionen und parasitäre<br>Erkrankungen                 | 31 (11)  | 21 (21)                                      |
| Gastrointestinale Störungen                                | 12 (4)   | 7 (7)  |

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 nach SOC und PT |   |
|---|--|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg  | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |  |   |
| Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen) | 10 (4)   | 9 (9)                                     |
| Untersuchungen  | 11 (4)   | 4 (4)                                     |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 8 (3)  | 7 (7)                                     |
| Allgemeine Störungen und Bedingungen der Administration                         | 7 (3)  | 7 (7)                                     |
| Störungen des Blut- und Lymphsystems  | 3 (1)  | 9 (9)                                     |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 3 (1)  | 9 (9)                                     |
| Psychiatrischen Störungen   | 11 (4)   | 1 (1)                                     |
| Herzerkrankungen  | 6 (2)  | 5 (5)                                     |
| Nieren- und Harnwegserkrankungen  | 2 (<1)   | 7 (7)                                     |
| <b>Häufigste Ereignisse nach PT</b>   |  |   |
|   | n (%)  | n (%)                                     |
| Anämie  | 1 (<1)   | 5 (5)                                     |
| <small>(<sup>47</sup>ViiV, 2020, Tabelle 3.20)</small>                          |  |   |

Während der randomisierten Phase (Tag 1 bis Tag 8) traten insgesamt nur 5 Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf, daher wird auf eine Darstellung nach SOC und PT verzichtet.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Offene Phase bis Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |   |
|--|--|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                    | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                          |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>                              |  |   |
| N  | 272  | 99  |
| Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%) | 14 (5)   | 12 (12)                                   |

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |   |
|---|--|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                    | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |  |   |
| <b>Ereignisse nach SOC</b>  |  |   |
|   | n (%)  | n (%)                                     |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 5 (2)  | 5 (5)                                     |
| Gastrointestinale Störungen   | 2 (<1)   | 2 (2)                                     |
| Untersuchungen  | 2 (<1)   | 2 (2)                                     |
| Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht spezifiziert (inkl. Zysten und Polypen) | 1 (<1)   | 3 (3)                                     |
| Allgemeine Störungen und Bedingungen der Administration                         | 1 (<1)   | 2 (2)                                     |
| Leber- und Gallenerkrankungen   | 1 (<1)   | 2 (2)                                     |
| Herzerkrankungen  | 0  | 1 (1)                                     |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 0  | 1 (1)                                     |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                        | 1 (<1)   | 0   |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 0  | 1 (1)                                     |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | 0  | 1 (1)                                     |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                              | 1 (<1)   | 0   |
| <b>Ereignisse nach PT</b>   |  |   |
|   | n (%)  | n (%)                                     |
| Cytomegalievirus-Colitis  | 0  | 1 (1%)                                    |
| Disseminierte CMV-Infektionen   | 0  | 1 (1)                                     |
| Hepatitis B   | 1 (<1)   | 0   |
| Hepatitis B Reaktivierung   | 0  | 1 (1)                                     |
| Virale Meningoenzephalitis  | 1 (<1)   | 0   |
| Mycobakterielle Infektion   | 1 (<1)   | 0   |
| Pneumonie   | 1 (<1)   | 0   |
| Progressive multifokale Leukoenzephalopathie                                    | 1 (<1)   | 0   |

| Studie              | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT |  |        |
|---------------------|--|--|--------|
|                     | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                    | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |        |
| 205888<br>(BRIGHTE) | Sepsis   | 0  | 1 (1)  |
|                     | Sinusitis  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Abdominalschmerzen                                     | 2 (<1)                                       | 0      |
|                     | Abdominale Distension                                  | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Bauchwassersuch  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Dyspepsie  | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Flatulenz  | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Übelkeit   | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Stomatitis   | 0  | 1 (1)  |
|                     | Erbrechen  | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Verlängerung des QT-<br>Intervalls                     | 2 (<1)                                       | 1 (<1) |
|                     | Erhöhte Leberenzyme                                    | 0  | 1 (1)  |
|                     | Anales Plattenepithelkarzinom                          | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Hodgkin-Krankheit                                      | 0  | 1 (1)  |
|                     | Kaposi-Sarkom  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Lymphom  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Nicht-kardiale<br>Brustschmerzen                       | 1 (<1)                                       | 1 (1)  |
|                     | Generalisiertes Ödem                                   | 0  | 1 (1)  |
|                     | Leberversagen  | 0  | 2 (2)  |
|                     | Hepatozelluläre Schädigung                             | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Hepatorenales Syndrom                                  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Tachykardie  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Eisenmangel  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Rhabdomyolyse  | 1 (<1)                                       | 0      |
|                     | Kopfschmerzen  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Akutes Nierenversagen                                  | 0  | 1 (1)  |
|                     | Hautausschlag  | 1 (<1)                                       | 0      |

(<sup>47</sup>ViiV, 2020, Tabelle 3.21)

*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.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

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

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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-81 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen zu Woche 96

| Endpunkt                       | Alter | Geschlecht | Ethnizität | CD4+ Zellen zu Baseline | Baseline Viruslast |
|--------------------------------|-------|------------|------------|-------------------------|--------------------|
| 205888 (BRIGHTE)               |       |            |            |                         |                    |
| <b>Gesamtmortalität</b>        |       |            |            |                         |                    |
| Schwerwiegende UEs (tödlich)   | ○     | ○          | ○          | ○                       | ○                  |
| <b>Morbidität</b>              |       |            |            |                         |                    |
| Viruslast                      | ●     | ●          | ●          | ●                       | ●                  |
| CD4+ Zellzahl                  | ○     | ○          | ○          | ●                       | ●                  |
| CD8+ Zellzahl                  | ○     | ○          | ○          | ○                       | ○                  |
| CD4+/CD8+ Zellzahl             | ○     | ○          | ○          | ○                       | ○                  |
| EQ-5D-3L VAS                   | ○     | ○          | ○          | ○                       | ○                  |
| FAHI                           | ○     | ○          | ○          | ○                       | ○                  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b> |       |            |            |                         |                    |
| Unerwünschte Ereignisse (UE)   | ○     | ○          | ○          | ○                       | ○                  |
| Schwerwiegende UEs             | ○     | ○          | ○          | ○                       | ○                  |

|  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| UEs mit DAIDS<br>Grad 3 oder 4   | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Studienabbruch<br>wegen UE   | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CDC C  | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alter (&lt;35 vs. ≥35 - &lt;50 vs. ≥50 Jahre)</p> <p>Geschlecht (weiblich vs. männlich)</p> <p>Ethnizität (schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere vs. weiß)</p> <p>CD4+ Zellen zu Baseline (&lt;50 vs. ≥50 - &lt;200 vs. ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup>)</p> <p>Baseline Viruslast (&lt;100,000 vs. ≥100,000 Kopien/ml)</p> |   |   |   |   |   |

Die hier durchgeführten Subgruppenanalysen für die offene Phase, in der alle Patienten in einem Behandlungsarm mit Fostemsavir behandelt wurden, konnten auf Grund des Studiendesigns nur deskriptiv erfolgen. Eine Untersuchung von Effektmodifikationen basierend auf Interaktionstermen war entsprechend nicht möglich. Um dennoch eine Einschätzung von Unterschieden in den einzelnen Subgruppen treffen zu können, werden die aufgeführten Subgruppen für diese patientenrelevanten Endpunkte der offenen Phase deskriptiv dargestellt.

Im Studienbericht wurden darüber hinaus für die Viruslast Responder zu Woche 96 Subgruppen zu Region, Booster im versagenden Therapieregime, Anzahl der vorherigen ARV Regime, AIDS Historie, Anzahl der voll aktiven ARVs in der initialen OBT, GSS, PSS, OSS und OSS-neu in der initialen OBT, häufigste Komponenten der initialen OBT, und Anzahl der Jahre mit HIV Therapie, deskriptiv dargestellt (<sup>39</sup>ViiV, 2019).

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 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.*

*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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zur Mortalität - RCT

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (tödlich) – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                          | Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (tödlich) |   |
|---------------------------------|---|---|
|                                 | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                             | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>     |   |   |
| <b>Population Safety</b>        | <b>N=272</b>  | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>       |   |   |
| <b>n</b>                        | 61  | 14  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 3 (5)   | 3 (21)                                    |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b> |   |   |
| <b>n</b>                        | 101   | 30  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 3 (3)   | 2 (7)                                     |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>          |   |   |
| <b>n</b>                        | 110   | 55  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 4 (4)   | 9 (16)                                    |
| <b>Geschlecht weiblich</b>      |   |   |
| <b>n</b>                        | 72  | 10  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 3 (4)   | 1 (10)                                    |
| <b>Geschlecht männlich</b>      |   |   |
| <b>n</b>                        | 200   | 89  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 7 (4)   | 13 (15)                                   |

| Studie   | Ergebnisse für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (tödlich) |   |
|--|---|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                             | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  | <b>N=272</b>  | <b>N=99</b>                               |
| <b>Population Safety</b>   |   |   |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 185   | 74  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 10 (5)  | 10 (14)                                   |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 87  | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 0   | 4 (16)                                    |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 97  | 54  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 5 (5)   | 13 (24)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |   |   |
| <b>n</b>   | 102   | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 3 (3)   | 1 (4)                                     |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>          |   |   |
| <b>n</b>   | 73  | 20  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 2 (3)   | 0   |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>                    |   |   |
| <b>n</b>   | 192   | 84  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 6 (3)   | 12 (14)                                   |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>                       |   |   |
| <b>n</b>   | 80  | 15  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 4 (5)   | 2 (13)                                    |

(<sup>47</sup>ViiV, 2020, Tabelle 3.19)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (tödlich) nach SOC und PT finden sich in Tabelle 3.19 (<sup>47</sup>ViiV, 2020).

## 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zur Viruslast - RCT

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für Viruslast – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Viruslast Veränderung zu Woche 96 |  |
|---|--|--|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg              | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                                 |  |  |
| <b>Population ITT-E</b>                                     | <b>N=272</b>                                     | <b>N=99</b>                                  |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>                                   |  |  |
| <b>n</b>  | 61   | 14   |
| <b>n*</b>   | 48   | 8  |
| Mittelwert (SD)   | -2,622 (1,2702)                                  | -1,331 (1,3103)                              |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                             |  |  |
| <b>n</b>  | 101  | 30   |
| <b>n*</b>   | 81   | 22   |
| Mittelwert (SD)   | -2,293 (1,2929)                                  | -1,990 (1,2360)                              |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>                                      |  |  |
| <b>n</b>  | 110  | 55   |
| <b>n*</b>   | 85   | 36   |
| Mittelwert (SD)   | -2,568 (1,0458)                                  | -1,322 (1,4866)                              |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                                  |  |  |
| <b>n</b>  | 72   | 10   |
| <b>n*</b>   | 55   | 6  |
| Mittelwert (SD)   | -2,447 (1,1983)                                  | -1,813 (1,1481)                              |
| <b>Geschlecht männlich</b>                                  |  |  |
| <b>n</b>  | 200  | 89   |
| <b>n*</b>   | 159  | 60   |
| Mittelwert (SD)   | -2,486 (1,2020)                                  | -1,519 (1,4315)                              |
| <b>Ethnizität weiß</b>                                      |  |  |
| <b>n</b>  | 185  | 74   |
| <b>n*</b>   | 137  | 50   |
| Mittelwert (SD)   | -2,617 (1,1202)                                  | -1,405 (1,4586)                              |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b> |  |  |
| <b>n</b>  | 87   | 25   |
| <b>n*</b>   | 77   | 16   |
| Mittelwert (SD)   | -2,226 (1,2962)                                  | -1,987 (1,1434)                              |

| Studie  | Ergebnisse für Viruslast Veränderung zu Woche 96 |   |
|---|--|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg              | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>   | <b>N=272</b>                                     | <b>N=99</b>                               |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 97   | 54  |
| <b>n*</b>   | 72   | 30  |
| Mittelwert (SD)   | -2,893 (1,0931)                                  | -1,858 (1,3288)                           |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                                  |  |   |
| <b>n</b>  | 102  | 25  |
| <b>n*</b>   | 77   | 17  |
| Mittelwert (SD)   | -2,480 (1,1824)                                  | -1,618 (1,3735)                           |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 73   | 20  |
| <b>n*</b>   | 65   | 19  |
| Mittelwert (SD)   | -2,009 (1,1732)                                  | -0,989 (1,4467)                           |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 192  | 84  |
| <b>n*</b>   | 154  | 59  |
| Mittelwert (SD)   | -2,198 (1,0419)                                  | -1,448 (1,3436)                           |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>  |  |   |
| <b>n</b>  | 80   | 15  |
| <b>n*</b>   | 60   | 7   |
| Mittelwert (SD)   | -3,190 (1,2841)                                  | -2,374 (1,7266)                           |
| *Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Woche 96<br>( <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.01, 2.02) |  |   |

## 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Viruslast Responder - RCT

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für Viruslast Responder – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                          | Ergebnisse für Viruslast Responder zu Woche 96 |                             |
|---------------------------------|--|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)             | Randomisierte Kohorte                          | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|                                 | FTR 600 mg                                     | FTR 600 mg                  |
| <b>Population ITT-E</b>         | <b>N=272</b>                                   | <b>N=99</b>                 |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>       |  |                             |
| <b>n</b>                        | 61   | 14                          |
| Anzahl der Responder, n (%)     |  |                             |
| <40 Kopien/ml                   | 38 (62)  | 2 (14)                      |
| <200 Kopien/ml                  | 40 (66)  | 4 (29)                      |
| <400 Kopien/ml                  | 41 (67)  | 4 (29)                      |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b> |  |                             |
| <b>n</b>                        | 101  | 30                          |
| Anzahl der Responder, n (%)     |  |                             |
| <40 Kopien/ml                   | 67 (66)  | 17 (57)                     |
| <200 Kopien/ml                  | 72 (71)  | 18 (60)                     |
| <400 Kopien/ml                  | 72 (71)  | 19 (63)                     |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>          |  |                             |
| <b>n</b>                        | 110  | 55                          |
| Anzahl der Responder, n (%)     |  |                             |
| <40 Kopien/ml                   | 72 (65)  | 21 (38)                     |
| <200 Kopien/ml                  | 77 (70)  | 21 (38)                     |
| <400 Kopien/ml                  | 77 (70)  | 22 (40)                     |
| <b>Geschlecht weiblich</b>      |  |                             |
| <b>n</b>                        | 72   | 10                          |
| Anzahl der Responder, n (%)     |  |                             |
| <40 Kopien/ml                   | 46 (64)  | 4 (40)                      |
| <200 Kopien/ml                  | 49 (68)  | 4 (40)                      |
| <400 Kopien/ml                  | 49 (68)  | 5 (50)                      |
| <b>Geschlecht männlich</b>      |  |                             |
| <b>n</b>                        | 200  | 89                          |
| Anzahl der Responder, n (%)     |  |                             |
| <40 Kopien/ml                   | 131 (66)                                       | 36 (40)                     |
| <200 Kopien/ml                  | 140 (70)                                       | 39 (44)                     |

| Studie   | Ergebnisse für Viruslast Responder zu Woche 96 |                             |
|--|--|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Randomisierte Kohorte                          | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|  | FTR 600 mg                                     | FTR 600 mg                  |
| <b>Population ITT-E</b>  | <b>N=272</b>                                   | <b>N=99</b>                 |
| <400 Kopien/ml   | 141 (71)                                       | 40 (45)                     |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |  |                             |
| <b>n</b>   | 185  | 74                          |
| Anzahl der Responder, n (%)  |  |                             |
| <40 Kopien/ml  | 114 (62)                                       | 27 (36)                     |
| <200 Kopien/ml   | 126 (68)                                       | 30 (41)                     |
| <400 Kopien/ml   | 126 (68)                                       | 32 (43)                     |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |  |                             |
| <b>n</b>   | 87   | 25                          |
| Anzahl der Responder, n (%)  |  |                             |
| <40 Kopien/ml  | 63 (72)  | 13 (52)                     |
| <200 Kopien/ml   | 63 (72)  | 13 (52)                     |
| <400 Kopien/ml   | 64 (74)  | 13 (52)                     |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |  |                             |
| <b>n</b>   | 97   | 54                          |
| Anzahl der Responder, n (%)  |  |                             |
| <40 Kopien/ml  | 56 (58)  | 18 (33)                     |
| <200 Kopien/ml   | 58 (60)  | 20 (37)                     |
| <400 Kopien/ml   | 59 (61)  | 21 (39)                     |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |  |                             |
| <b>n</b>   | 102  | 25                          |
| Anzahl der Responder, n (%)  |  |                             |
| <40 Kopien/ml  | 67 (66)  | 11 (44)                     |
| <200 Kopien/ml   | 71 (70)  | 12 (48)                     |
| <400 Kopien/ml   | 71 (70)  | 13 (52)                     |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>          |  |                             |
| <b>n</b>   | 73   | 20                          |
| Anzahl der Responder, n (%)  |  |                             |
| <40 Kopien/ml  | 54 (74)  | 11 (55)                     |
| <200 Kopien/ml   | 60 (82)  | 11 (55)                     |
| <400 Kopien/ml   | 60 (82)  | 11 (55)                     |

| Studie  | Ergebnisse für Viruslast Responder zu Woche 96 |   |
|---|--|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg            | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>   | <b>N=272</b>                                   | <b>N=99</b>                               |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>                                 |  |   |
| <b>n</b>  | 192  | 84  |
| Anzahl der Responder, n (%)   |  |   |
| <40 Kopien/ml   | 133 (69)                                       | 36 (43)                                   |
| <200 Kopien/ml  | 142 (74)                                       | 39 (46)                                   |
| <400 Kopien/ml  | 143 (74)                                       | 41 (49)                                   |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>                                    |  |   |
| <b>n</b>  | 80   | 15  |
| Anzahl der Responder, n (%)   |  |   |
| <40 Kopien/ml   | 44 (55)  | 4 (27)                                    |
| <200 Kopien/ml  | 47 (59)  | 4 (27)                                    |
| <400 Kopien/ml  | 47 (59)  | 4 (27)                                    |
| Quelle: ( <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.09, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14) |  |   |

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur CD4+ Zellzahl - RCT

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für CD4+ Zellzahl Absolut – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                          | Ergebnisse für CD4+ Zellzahl Absolut - Veränderung zu Woche 96 |   |
|---------------------------------|--|---|
|                                 | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                            | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>     |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>         | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>       |  |   |
| <b>n</b>                        | 61   | 14  |
| <b>n*</b>                       | 48   | 8   |
| Mittelwert (SD)                 | 291,6 (230,64)   | 83,0 (63,58)                              |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b> |  |   |
| <b>n</b>                        | 101  | 30  |
| <b>n*</b>                       | 81   | 21  |
| Mittelwert (SD)                 | 165,8 (148,51)   | 176,2 (185,17)                            |

| Studie   | Ergebnisse für CD4+ Zellzahl Absolut - Veränderung zu Woche 96 |   |
|--|--|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                            | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>  | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>   |  |   |
| n  | 110  | 55  |
| n*   | 84   | 36  |
| Mittelwert (SD)  | 192,7 (189,95)   | 93,8 (226,09)                             |
| <b>Geschlecht weiblich</b>   |  |   |
| n  | 72   | 10  |
| n*   | 56   | 6   |
| Mittelwert (SD)  | 255,2 (243,72)   | 125,2 (112,11)                            |
| <b>Geschlecht männlich</b>   |  |   |
| n  | 200  | 89  |
| n*   | 157  | 59  |
| Mittelwert (SD)  | 186,8 (165,96)   | 118,5 (209,35)                            |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |  |   |
| n  | 185  | 74  |
| n*   | 137  | 49  |
| Mittelwert (SD)  | 209,5 (198,89)   | 117,2 (220,66)                            |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |  |   |
| n  | 87   | 25  |
| n*   | 76   | 16  |
| Mittelwert (SD)  | 196,1 (177,69)   | 124,8 (133,49)                            |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |  |   |
| n  | 97   | 54  |
| n*   | 71   | 30  |
| Mittelwert (SD)  | 230,5 (175,53)   | 109,7 (112,60)                            |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |  |   |
| n  | 102  | 25  |
| n*   | 78   | 17  |
| Mittelwert (SD)  | 181,1 (134,73)   | 132,2 (151,90)                            |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>          |  |   |
| n  | 73   | 20  |
| n*   | 64   | 18  |
| Mittelwert (SD)  | 205,0 (255,47)   | 122,4 (331,00)                            |

| Studie  | Ergebnisse für CD4+ Zellzahl Absolut - Veränderung zu Woche 96 |                             |
|---|--|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)   | Randomisierte Kohorte  | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|   | FTR 600 mg   | FTR 600 mg                  |
| Population ITT-E  | N=272  | N=99                        |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>   |  |                             |
| n   | 192  | 84                          |
| n*  | 154  | 58                          |
| Mittelwert (SD)   | 187,4 (189,37)   | 106,2 (190,59)              |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>  |  |                             |
| n   | 80   | 15                          |
| n*  | 59   | 7                           |
| Mittelwert (SD)   | 250,0 (190,40)   | 226,3 (272,19)              |
| *Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Woche 96<br>( <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.01, 2.02) |  |                             |

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für CD4+ Zellzahl Relativ – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                          | Ergebnisse für CD4+ Zellzahl Relativ - Veränderung zu Woche 96 |                             |
|---------------------------------|--|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)             | Randomisierte Kohorte  | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|                                 | FTR 600 mg   | FTR 600 mg                  |
| Population ITT-E                | N=272  | N=99                        |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>       |  |                             |
| n                               | 61   | 14                          |
| n*                              | 48   | 8                           |
| Mittelwert (SD)                 | 10,85 (6,160)  | 5,28 (4,186)                |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b> |  |                             |
| n                               | 101  | 30                          |
| n*                              | 81   | 21                          |
| Mittelwert (SD)                 | 7,47 (6,324)   | 4,82 (5,463)                |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>          |  |                             |
| n                               | 110  | 55                          |
| n*                              | 84   | 36                          |
| Mittelwert (SD)                 | 8,00 (6,357)   | 3,08 (4,386)                |

| Studie   | Ergebnisse für CD4+ Zellzahl Relativ - Veränderung zu Woche 96 |   |
|--|--|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                            | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>  | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                               |
| <b>Geschlecht weiblich</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 72   | 10  |
| <b>n*</b>  | 56   | 6   |
| Mittelwert (SD)  | 9,59 (7,797)   | 4,00 (6,056)                              |
| <b>Geschlecht männlich</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 200  | 89  |
| <b>n*</b>  | 157  | 59  |
| Mittelwert (SD)  | 8,03 (5,809)   | 3,90 (4,673)                              |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 185  | 74  |
| <b>n*</b>  | 137  | 49  |
| Mittelwert (SD)  | 8,59 (6,321)   | 3,37 (4,725)                              |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |  |   |
| <b>n</b>   | 87   | 25  |
| <b>n*</b>  | 76   | 16  |
| Mittelwert (SD)  | 8,17 (6,598)   | 5,58 (4,616)                              |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |  |   |
| <b>n</b>   | 97   | 54  |
| <b>n*</b>  | 71   | 30  |
| Mittelwert (SD)  | 11,42 (6,119)  | 5,42 (4,210)                              |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |  |   |
| <b>n</b>   | 102  | 25  |
| <b>n*</b>  | 78   | 17  |
| Mittelwert (SD)  | 7,24 (5,493)   | 3,39 (4,274)                              |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>          |  |   |
| <b>n</b>   | 73   | 20  |
| <b>n*</b>  | 64   | 18  |
| Mittelwert (SD)  | 6,60 (6,675)   | 1,87 (5,401)                              |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>                    |  |   |
| <b>n</b>   | 192  | 84  |
| <b>n*</b>  | 154  | 58  |
| Mittelwert (SD)  | 7,40 (6,207)   | 3,58 (4,458)                              |

| <b>Studie</b>   | <b>Ergebnisse für CD4+ Zellzahl Relativ - Veränderung zu Woche 96</b> |   |
|---|---|---|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   | <b>Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg</b>                           | <b>Nicht-Randomisierte<br/>Kohorte<br/>FTR 600 mg</b> |
| <b>Population ITT-E</b>   | <b>N=272</b>  | <b>N=99</b>   |
| <b>Baseline Viruslast <math>\geq 100,000</math> Kopien/ml</b>                                       |   |   |
| <b>n</b>  | 80  | 15  |
| <b>n*</b>   | 59  | 7   |
| <b>Mittelwert (SD)</b>  | 11,15 (6,181)   | 6,61 (6,585)  |
| *Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Woche 96<br>( <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.01, 2.02) |   |   |

## 4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zur CD8+ Zellzahl Absolut - RCT

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für CD8+ Zellzahl Absolut – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für CD8+ Zellzahl Absolut - Veränderung zu Woche 96 |   |
|---|--|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                            | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                                 |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>                                     | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>                                   |  |   |
| <b>n</b>  | 61   | 14  |
| <b>n*</b>   | 48   | 8   |
| Mittelwert (SD)   | 273,5 (435,48)   | 259,8 (408,81)                            |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                             |  |   |
| <b>n</b>  | 101  | 30  |
| <b>n*</b>   | 81   | 21  |
| Mittelwert (SD)   | -3,0 (439,70)  | 250,3 (412,93)                            |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>                                      |  |   |
| <b>n</b>  | 110  | 55  |
| <b>n*</b>   | 84   | 36  |
| Mittelwert (SD)   | 138,9 (455,84)   | 187,4 (547,08)                            |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                                  |  |   |
| <b>n</b>  | 72   | 10  |
| <b>n*</b>   | 56   | 6   |
| Mittelwert (SD)   | 166,5 (348,05)   | 236,8 (210,95)                            |
| <b>Geschlecht männlich</b>                                  |  |   |
| <b>n</b>  | 200  | 89  |
| <b>n*</b>   | 157  | 59  |
| Mittelwert (SD)   | 97,0 (487,97)  | 214,6 (506,85)                            |
| <b>Ethnizität weiß</b>                                      |  |   |
| <b>n</b>  | 185  | 74  |
| <b>n*</b>   | 137  | 49  |
| Mittelwert (SD)   | 120,9 (446,59)   | 229,9 (516,53)                            |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b> |  |   |
| <b>n</b>  | 87   | 25  |
| <b>n*</b>   | 76   | 16  |
| Mittelwert (SD)   | 105,1 (474,29)   | 176,2 (390,17)                            |

| Studie  | Ergebnisse für CD8+ Zellzahl Absolut - Veränderung zu Woche 96 |   |
|---|--|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                            | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |  |   |
| <b>Population ITT-E</b>   | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                               |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 97   | 54  |
| <b>n*</b>   | 71   | 30  |
| Mittelwert (SD)   | 399,3 (376,79)   | 385,2 (384,76)                            |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                                  |  |   |
| <b>n</b>  | 102  | 25  |
| <b>n*</b>   | 78   | 17  |
| Mittelwert (SD)   | 34,3 (371,34)  | 196,0 (483,99)                            |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 73   | 20  |
| <b>n*</b>   | 64   | 18  |
| Mittelwert (SD)   | -101,2 (474,98)  | -44,7 (542,06)                            |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 192  | 84  |
| <b>n*</b>   | 154  | 58  |
| Mittelwert (SD)   | 74,9 (426,16)  | 208,3 (496,81)                            |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>  |  |   |
| <b>n</b>  | 80   | 15  |
| <b>n*</b>   | 59   | 7   |
| Mittelwert (SD)   | 220,6 (513,86)   | 286,0 (411,96)                            |
| *Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Woche 96<br>( <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.01, 2.02) |  |   |

**4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut - RCT**

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut - Veränderung zu Woche 96 |   |
|---|---|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                                 | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                                 |   |   |
| <b>Population ITT-E</b>                                     | <b>N=272</b>  | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>                                   |   |   |
| n   | 61  | 14  |
| n*  | 48  | 8   |
| Mittelwert (SD)   | 0,30 (0,187)  | 0,11 (0,083)                              |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                             |   |   |
| n   | 101   | 30  |
| n*  | 81  | 21  |
| Mittelwert (SD)   | 0,23 (0,210)  | 0,13 (0,174)                              |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>                                      |   |   |
| n   | 110   | 55  |
| n*  | 84  | 37  |
| Mittelwert (SD)   | 0,21 (0,247)  | 0,05 (0,107)                              |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                                  |   |   |
| n   | 72  | 10  |
| n*  | 56  | 6   |
| Mittelwert (SD)   | 0,29 (0,315)  | 0,12 (0,117)                              |
| <b>Geschlecht männlich</b>                                  |   |   |
| n   | 200   | 89  |
| n*  | 157   | 60  |
| Mittelwert (SD)   | 0,22 (0,178)  | 0,08 (0,136)                              |
| <b>Ethnizität weiß</b>                                      |   |   |
| n   | 185   | 74  |
| n*  | 137   | 50  |
| Mittelwert (SD)   | 0,25 (0,232)  | 0,07 (0,125)                              |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b> |   |   |
| n   | 87  | 25  |
| n*  | 76  | 16  |
| Mittelwert (SD)   | 0,23 (0,206)  | 0,14 (0,150)                              |

| Studie  | Ergebnisse für CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut - Veränderung zu Woche 96 |   |
|---|---|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                                 | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   |   |   |
| <b>Population ITT-E</b>   | <b>N=272</b>  | <b>N=99</b>                               |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>   |   |   |
| <b>n</b>  | 97  | 54  |
| <b>n*</b>   | 71  | 30  |
| Mittelwert (SD)   | 0,26 (0,179)  | 0,12 (0,109)                              |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                                  |   |   |
| <b>n</b>  | 102   | 25  |
| <b>n*</b>   | 78  | 18  |
| Mittelwert (SD)   | 0,22 (0,196)  | 0,06 (0,133)                              |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>   |   |   |
| <b>n</b>  | 73  | 20  |
| <b>n*</b>   | 64  | 18  |
| Mittelwert (SD)   | 0,24 (0,289)  | 0,06 (0,165)                              |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>   |   |   |
| <b>n</b>  | 192   | 84  |
| <b>n*</b>   | 154   | 59  |
| Mittelwert (SD)   | 0,22 (0,230)  | 0,07 (0,108)                              |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>  |   |   |
| <b>n</b>  | 80  | 15  |
| <b>n*</b>   | 59  | 7   |
| Mittelwert (SD)   | 0,29 (0,197)  | 0,20 (0,252)                              |
| *Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Woche 96<br>( <sup>45</sup> ViiV, 2020, Tabelle 2.01, 2.02) |   |   |

## 4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zur EQ-5D-3L VAS - RCT

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für EQ-5D-3L VAS – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS - Veränderung zu Woche 96 |   |
|---|---|---|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                   | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                                 |   |   |
| <b>Population ITT-E</b>                                     | <b>N=272</b>  | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>                                   |   |   |
| <b>n</b>  | 61  | 14  |
| <b>n*</b>   | 48  | 8   |
| Mittelwert (SD)   | 7,9 (24,78)   | 3,3 (16,87)                               |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                             |   |   |
| <b>n</b>  | 101   | 30  |
| <b>n*</b>   | 76  | 21  |
| Mittelwert (SD)   | 9,3 (16,75)   | 10,5 (22,57)                              |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>                                      |   |   |
| <b>n</b>  | 110   | 55  |
| <b>n*</b>   | 83  | 35  |
| Mittelwert (SD)   | 11,2 (21,29)  | 2,7 (17,43)                               |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                                  |   |   |
| <b>n</b>  | 72  | 10  |
| <b>n*</b>   | 54  | 6   |
| Mittelwert (SD)   | 8,7 (21,78)   | 2,0 (12,38)                               |
| <b>Geschlecht männlich</b>                                  |   |   |
| <b>n</b>  | 200   | 89  |
| <b>n*</b>   | 153   | 58  |
| Mittelwert (SD)   | 10,1 (20,23)  | 5,7 (19,87)                               |
| <b>Ethnizität weiß</b>                                      |   |   |
| <b>n</b>  | 185   | 74  |
| <b>n*</b>   | 132   | 48  |
| Mittelwert (SD)   | 7,1 (19,37)   | 2,7 (18,89)                               |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b> |   |   |
| <b>n</b>  | 87  | 25  |
| <b>n* n*</b>  | 75  | 16  |
| Mittelwert (SD)   | 14,3 (21,99)  | 13,2 (18,71)                              |

| <b>Studie</b>   | <b>Ergebnisse für EQ-5D-3L VAS - Veränderung zu Woche 96</b> |   |
|---|--|---|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   | <b>Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg</b>                  | <b>Nicht-Randomisierte<br/>Kohorte<br/>FTR 600 mg</b> |
| <b>Population ITT-E</b>   | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                               |  |   |
| <b>n</b>  | 97   | 54  |
| <b>n*</b>   | 70   | 30  |
| Mittelwert (SD)   | 17,5 (22,95)   | 7,5 (23,97)   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                        |  |   |
| <b>n</b>  | 102  | 25  |
| <b>n*</b>   | 76   | 17  |
| Mittelwert (SD)   | 4,7 (15,90)  | 4,6 (13,01)   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                                 |  |   |
| <b>n</b>  | 73   | 20  |
| <b>n*</b>   | 61   | 17  |
| Mittelwert (SD)   | 7,1 (20,64)  | 2,2 (15,11)   |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 192  | 84  |
| <b>n*</b>   | 150  | 57  |
| Mittelwert (SD)   | 7,8 (18,75)  | 4,3 (17,77)   |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>  |  |   |
| <b>n</b>  | 80   | 15  |
| <b>n*</b>   | 57   | 7   |
| Mittelwert (SD)   | 14,7 (24,31)   | 13,6 (29,26)  |
| *Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Woche 96<br>Quelle: (46)ViiV, 2020, Tabelle 6.16) |  |   |

## 4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zur FAHI - RCT

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für FAHI – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für FAHI - Veränderung zu Woche 96 |  |
|---|---|--|
|   | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg           | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>                                 |   |  |
| <b>Population ITT-E</b>                                     | <b>N=272</b>                                  | <b>N=99</b>                                  |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>                                   |   |  |
| <b>n</b>  | 61  | 14   |
| <b>n*</b>   | 48  | 8  |
| Mittelwert (SD)   | 7,5 (25,16)                                   | 4,3 (11,47)                                  |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                             |   |  |
| <b>n</b>  | 101   | 30   |
| <b>n*</b>   | 74  | 21   |
| Mittelwert (SD)   | 3,9 (24,08)                                   | 8,8 (36,69)                                  |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>                                      |   |  |
| <b>n</b>  | 110   | 55   |
| <b>n*</b>   | 84  | 34   |
| Mittelwert (SD)   | 5,2 (23,37)                                   | 2,6 (21,22)                                  |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                                  |   |  |
| <b>n</b>  | 72  | 10   |
| <b>n*</b>   | 55  | 6  |
| Mittelwert (SD)   | 4,7 (22,36)                                   | -1,1 (9,64)                                  |
| <b>Geschlecht männlich</b>                                  |   |  |
| <b>n</b>  | 200   | 89   |
| <b>n*</b>   | 151   | 57   |
| Mittelwert (SD)   | 5,4 (24,60)                                   | 5,5 (27,55)                                  |
| <b>Ethnizität weiß</b>                                      |   |  |
| <b>n</b>  | 185   | 74   |
| <b>n*</b>   | 130   | 47   |
| Mittelwert (SD)   | 5,2 (21,93)                                   | 3,7 (25,19)                                  |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b> |   |  |
| <b>n</b>  | 87  | 25   |
| <b>n*</b>   | 76  | 16   |
| Mittelwert (SD)   | 5,3 (27,26)                                   | 8,3 (30,31)                                  |

| <b>Studie</b>   | <b>Ergebnisse für FAHI - Veränderung zu Woche 96</b> |   |
|---|--|---|
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>   | <b>Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg</b>          | <b>Nicht-Randomisierte<br/>Kohorte<br/>FTR 600 mg</b> |
| <b>Population ITT-E</b>   | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                               |  |   |
| <b>n</b>  | 97   | 54  |
| <b>n*</b>   | 71   | 30  |
| Mittelwert (SD)   | 12,2 (24,97)   | 6,0 (29,14)   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                        |  |   |
| <b>n</b>  | 102  | 25  |
| <b>n*</b>   | 74   | 17  |
| Mittelwert (SD)   | 2,3 (22,26)  | 2,1 (19,01)   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>                                 |  |   |
| <b>n</b>  | 73   | 20  |
| <b>n*</b>   | 61   | 16  |
| Mittelwert (SD)   | 0,8 (23,30)  | 5,7 (29,02)   |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>   |  |   |
| <b>n</b>  | 192  | 84  |
| <b>n*</b>   | 148  | 56  |
| Mittelwert (SD)   | 2,6 (22,38)  | 1,9 (22,05)   |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>  |  |   |
| <b>n</b>  | 80   | 15  |
| <b>n*</b>   | 58   | 7   |
| Mittelwert (SD)   | 12,0 (26,67)   | 29,1 (44,46)  |
| *Anzahl der Patienten mit einem Wert zu Woche 96<br>Quelle: (46)ViiV, 2020, Tabelle 6.18) |  |   |

**4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen - RCT**

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse (UE) – Offene Phase bis Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) |   |
|--|---|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg         | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |   |   |
| <b>Population Safety</b>   | <b>N=272</b>                                | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>  |   |   |
| <b>n</b>   | 61  | 14  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 55 (90)                                     | 14 (100)                                  |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                                    |   |   |
| <b>n</b>   | 101   | 30  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 90 (89)                                     | 30 (100)                                  |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 110   | 55  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 104 (95)                                    | 54 (98)                                   |
| <b>Geschlecht weiblich</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 72  | 10  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 67 (93)                                     | 10 (100)                                  |
| <b>Geschlecht männlich</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 200   | 89  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 182 (91)                                    | 88 (99)                                   |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 185   | 74  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 170 (92)                                    | 73 (99)                                   |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 87  | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 79 (91)                                     | 25 (100)                                  |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 97  | 54  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 91 (94)                                     | 54 (100)                                  |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |   |   |
| <b>n</b>   | 102   | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 91 (89)                                     | 25 (100)                                  |

| Studie   | Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) |                             |
|--|---|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)  | Randomisierte Kohorte                       | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|  | FTR 600 mg                                  | FTR 600 mg                  |
| Population Safety  | N=272                                       | N=99                        |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline <math>\geq</math> 200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |   |                             |
| <b>n</b>   | 73  | 20                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)   | 67 (92)                                     | 19 (95)                     |
| <b>Baseline Viruslast &lt; 100,000 Kopien/ml</b>                           |   |                             |
| <b>n</b>   | 192   | 84                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)   | 173 (90)                                    | 83 (99)                     |
| <b>Baseline Viruslast <math>\geq</math> 100,000 Kopien/ml</b>              |   |                             |
| <b>n</b>   | 80  | 15                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)   | 76 (95)                                     | 15 (100)                    |
| Quelle: ( <sup>47</sup> ViiV, 2020, Tabelle 3,17)                          |   |                             |

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Tabelle 3.17 (<sup>47</sup>ViiV, 2020).

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Offene Phase bis Woche 96

| Studie  | Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) |                             |
|---|---|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)                               | Randomisierte Kohorte                                       | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|   | FTR 600 mg  | FTR 600 mg                  |
| Population Safety                                 | N=272   | N=99                        |
| <b>Alter &lt; 35 Jahre</b>                        |   |                             |
| <b>n</b>  | 61  | 14                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                      | 18 (30)   | 7 (50)                      |
| <b>Alter <math>\geq</math> 35 - &lt; 50 Jahre</b> |   |                             |
| <b>n</b>  | 101   | 30                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                      | 28 (28)   | 12 (40)                     |
| <b>Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</b>           |   |                             |
| <b>n</b>  | 110   | 55                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                      | 46 (42)   | 29 (53)                     |
| <b>Geschlecht weiblich</b>                        |   |                             |
| <b>n</b>  | 72  | 10                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                      | 19 (26)   | 4 (40)                      |

| Studie   | Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) |   |
|--|---|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                         | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |   |   |
| <b>Population Safety</b>   | <b>N=272</b>  | <b>N=99</b>                               |
| <b>Geschlecht männlich</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 200   | 89  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 73 (37)   | 44 (49)                                   |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 185   | 74  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 63 (34)   | 32 (43)                                   |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 87  | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 29 (33)   | 16 (64)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 97  | 54  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 42 (43)   | 34 (63)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |   |   |
| <b>n</b>   | 102   | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 30 (29)   | 11 (44)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>          |   |   |
| <b>n</b>   | 73  | 20  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 20 (27)   | 3 (15)                                    |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>                    |   |   |
| <b>n</b>   | 192   | 85  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 62 (32)   | 40 (48)                                   |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>                       |   |   |
| <b>n</b>   | 80  | 15  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 30 (38)   | 8 (53)                                    |
| Quelle: <sup>(47)</sup> ViiV, 2020, Tabelle 3.18)                  |   |   |

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Tabelle 3.18 (<sup>(47)</sup>ViiV, 2020).

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 – Offene Phase bis Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 |   |
|--|--|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                        | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |  |   |
| <b>Population Safety</b>   | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>  |  |   |
| <b>n</b>   | 61   | 14  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 15 (25)  | 7 (50)                                    |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                                    |  |   |
| <b>n</b>   | 101  | 30  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 23 (23)  | 14 (47)                                   |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 110  | 55  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 40 (36)  | 28 (51)                                   |
| <b>Geschlecht weiblich</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 72   | 10  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 17 (24)  | 4 (40)                                    |
| <b>Geschlecht männlich</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 200  | 89  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 61 (31)  | 45 (51)                                   |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 185  | 74  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 58 (31)  | 33 (45)                                   |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |  |   |
| <b>n</b>   | 87   | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 20 (23)  | 16 (64)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |  |   |
| <b>n</b>   | 97   | 54  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 33 (34)  | 35 (65)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |  |   |
| <b>n</b>   | 102  | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 25 (25)  | 10 (40)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>          |  |   |
| <b>n</b>   | 73   | 20  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 20 (27)  | 4 (20)                                    |

| Studie  | Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4 |                             |
|---|--|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)                               | Randomisierte Kohorte                                      | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|   | FTR 600 mg   | FTR 600 mg                  |
| <b>Population Safety</b>                          | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                 |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>   |  |                             |
| <b>n</b>  | 192  | 84                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                      | 55 (29)  | 39 (46)                     |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>      |  |                             |
| <b>n</b>  | 80   | 15                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                      | 23 (29)  | 10 (67)                     |
| Quelle: ( <sup>47</sup> ViiV, 2020, Tabelle 3.20) |  |                             |

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 und 4 nach SOC und PT finden sich in Tabelle 3.20 (<sup>47</sup>ViiV, 2020).

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Offene Phase bis Woche 96

| Studie                          | Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse |                             |
|---------------------------------|--|-----------------------------|
| 205888<br>(BRIGHTE)             | Randomisierte Kohorte  | Nicht-Randomisierte Kohorte |
|                                 | FTR 600 mg   | FTR 600 mg                  |
| <b>Population Safety</b>        | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                 |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>       |  |                             |
| <b>n</b>                        | 61   | 14                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 2 (3)  | 2 (14)                      |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b> |  |                             |
| <b>n</b>                        | 101  | 30                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 6 (6)  | 1 (3)                       |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>          |  |                             |
| <b>n</b>                        | 110  | 55                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 6 (5)  | 9 (16)                      |
| <b>Geschlecht weiblich</b>      |  |                             |
| <b>n</b>                        | 72   | 10                          |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)    | 3 (4)  | 1 (10)                      |

| Studie   | Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse |   |
|--|--|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg                          | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |  |   |
| <b>Population Safety</b>   | <b>N=272</b>   | <b>N=99</b>                               |
| <b>Geschlecht männlich</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 200  | 89  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 11 (6)   | 11 (12)                                   |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |  |   |
| <b>n</b>   | 185  | 74  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 14 (8)   | 11 (15)                                   |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |  |   |
| <b>n</b>   | 87   | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 0  | 1 (4)                                     |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |  |   |
| <b>n</b>   | 97   | 54  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 5 (5)  | 10 (19)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |  |   |
| <b>n</b>   | 102  | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 4 (4)  | 2 (8)                                     |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥200 Zellen/mm<sup>3</sup></b>          |  |   |
| <b>n</b>   | 73   | 20  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 5 (7)  | 0   |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>                    |  |   |
| <b>n</b>   | 192  | 84  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 12 (6)   | 11 (13)                                   |
| <b>Baseline Viruslast ≥100,000 Kopien/ml</b>                       |  |   |
| <b>n</b>   | 80   | 15  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 2 (3)  | 1 (7)                                     |
| Quelle: ( <sup>47</sup> ViiV, 2020, Tabelle 3.21)                  |  |   |

Die Ergebnisse der Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT finden sich in Tabelle 3.21 (<sup>47</sup>ViiV, 2020).

## 4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zur Ereignisse der CDC-Kategorie C – RCT

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für Ereignisse der CDC-Kategorie C – Offene Phase bis Woche 96

| Studie   | Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C |   |
|--|---|---|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg           | Nicht-Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |   |   |
| <b>Population Safety</b>   | <b>N=272</b>                                  | <b>N=99</b>                               |
| <b>Alter &lt;35 Jahre</b>  |   |   |
| <b>n</b>   | 61  | 14  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 8 (13)  | 3 (21)                                    |
| <b>Alter ≥35 - &lt;50 Jahre</b>                                    |   |   |
| <b>n</b>   | 101   | 30  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 6 (6)   | 2 (7)                                     |
| <b>Alter ≥50 Jahre</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 110   | 55  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 9 (8)   | 10 (18)                                   |
| <b>Geschlecht weiblich</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 72  | 10  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 6 (8)   | 0   |
| <b>Geschlecht männlich</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 200   | 89  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 17 (9)  | 15 (17)                                   |
| <b>Ethnizität weiß</b>   |   |   |
| <b>n</b>   | 185   | 74  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 16 (9)  | 11 (15)                                   |
| <b>Ethnizität schwarz/afrikanisch-amerikanisch + andere</b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 87  | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 7 (8)   | 4 (16)                                    |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline &lt;50 Zellen/mm<sup>3</sup></b>        |   |   |
| <b>n</b>   | 97  | 54  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 13 (13)                                       | 11 (20)                                   |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline ≥50 - &lt;200 Zellen/mm<sup>3</sup></b> |   |   |
| <b>n</b>   | 102   | 25  |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)                                       | 8 (8)   | 3 (12)                                    |

| Studie   | Ergebnisse für Ereignisse der CDC-Kategorie C |  |
|--|---|--|
|  | Randomisierte Kohorte<br>FTR 600 mg           | Nicht-Randomisierte<br>Kohorte<br>FTR 600 mg |
| <b>205888<br/>(BRIGHTE)</b>  |   |  |
| <b>Population Safety</b>   | <b>N=272</b>                                  | <b>N=99</b>                                  |
| <b>CD4+ Zellen zu Baseline <math>\geq 200</math> Zellen/mm<sup>3</sup></b> |   |  |
| <b>n</b>   | 73  | 20   |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)   | 2 (3)   | 1 (5)  |
| <b>Baseline Viruslast &lt;100,000 Kopien/ml</b>                            |   |  |
| <b>n</b>   | 192   | 84   |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)   | 12 (6)  | 12 (14)                                      |
| <b>Baseline Viruslast <math>\geq 100,000</math> Kopien/ml</b>              |   |  |
| <b>n</b>   | 80  | 15   |
| Anzahl der Ereignisse, n (%)   | 11 (14)                                       | 3 (20)                                       |
| Quelle: ( <sup>47</sup> ViiV, 2020, Tabelle 3.22)                          |   |  |

Die Ergebnisse der Ereignisse der CDC-Kategorie C nach SOC und PT finden sich in Tabelle 3.22 (<sup>47</sup>ViiV, 2020).

#### 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).

Tabelle 4-96: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

| Studie              | Studienbericht<br>(Quelle)  | Registereinträge<br>(Quelle)  | Publikation<br>(Quelle)  |
|---------------------|---|---|--|
| 205888<br>(BRIGHTE) | Week 96 Results, 205888 (AI438047): A Multi-Arm, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068 (GSK3684934, Fostemsavir) in Heavily Treatment-Experienced Subjects Infected with Multi-Drug-Resistant HIV-1 ( <sup>39</sup> ViiV, 2019) | <u>clinicaltrials.gov</u> :<br>NCT02362503<br>( <sup>40</sup> ClinicalTrialsgov, 2020)<br><u>EU-CTR</u> :<br>2014-002111-41<br>( <sup>41</sup> EUCTR, 2015)<br><u>WHOICTRP</u> :<br>2014-002111-41<br>( <sup>41</sup> EUCTR, 2015)<br>PER-014-15<br>( <sup>42</sup> CTPR, 2015) | Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection; Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study ( <sup>33</sup> Kozal, et al., 2020; <sup>43</sup> Lataillade, et al., 2020)<br><u>Cochrane*</u> :<br>NCT02362503<br>( <sup>40</sup> ClinicalTrialsgov, 2020)<br>PER-01415<br>( <sup>42</sup> CTPR, 2015) |

### 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 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

#### 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 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 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.*

Zur Nutzenbewertung von Fostemsavir liegt für die vorliegende Indikation “Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion in Kombination mit anderen antiretroviralen

Arzneimitteln, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht“ die Studie 205888 (BRIGHTE) vor. Bei der Studie handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo kontrollierte Phase-III-Studie, die in 2 Phasen unterteilt ist. Eine 8-tägige randomisierten Phase, die gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib entspricht und einer einarmigen offenen Phase, die bis Woche 96 berichtet wird.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte bibliografische Literaturrecherche, eine Studienregistersuche, sowie deiner Suche auf den Internetseiten des G-BA sichergestellt (Abschnitt 4.2.3 und 4.3.1.1). In der Studie 205888 (BRIGHTE) wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips in der 8-tägigen randomisierten Phase war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studie als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial für diese Phase war sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Für die offene Phase, die bis Woche 96 berichtet wird, ermöglicht die Beurteilung von langfristigen Effekten auf patientenrelevante Endpunkte, wird auf Grund des Studiendesigns, der einarmigen Behandlung der Patienten der randomisierten Kohorte wie auch für der nicht-randomisierte Kohorte mit Fostemsavir, ein potentiell hohes Verzerrungspotential und eine niedrige Aussagekraft angenommen.

#### **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.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) für die randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) und für die offenen Phase bis Woche 96 dargestellt – auf dieser Basis wird der medizinische Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT abgeleitet.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte

| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:<br/>Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte:<br/>FTR 600 mg (N=203) vs. Placebo (N=69)</b> |  |
|--|--|
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>  | <b>Effektschätzer<br/>(95% Konfidenzintervall)</b>   |
| <b>Mortalität</b>  |  |
| Todesfälle   | FTR 600 mg: n=0<br>Placebo: n=1 (1%)<br>RR: 0,11 (0,00; 2,75)  |
| <b>Morbidität</b>  |  |
| Viruslast<br>Mittelwertsdifferenz  | MD: -0,625 (-0,810;-0,441); p<0,0001   |
| Viruslast Responder<br>Rückgang >0,5 log <sub>10</sub> Kopien/ml   | FTR 600 mg: 131 (64,53%)<br>Placebo: 13 (18,84%)<br>AD: 45,69% (KI: 32,95; 55,45)<br>RR: 0,29 (KI: 0,18; 0,48) |
| Viruslast Responder<br>Rückgang >1,0 log <sub>10</sub> Kopien/ml   | FTR 600 mg: 45,81%<br>Placebo: 10,14%<br>AD: 35,67% (KI: 24,16; 44,25)<br>RR: 0,22 (KI: 0,11; 0,45)            |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl Absolut<br>Mittelwertsdifferenz  | MD: -0,4 (KI: -16,8; 16,0)   |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl Relativ<br>Mittelwertsdifferenz  | MD: 0,617 (KI: 0,082; 1,151)   |

| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:</b>  |  |
|--|--|
| <b>Randomisierte Phase (Tag 1 bis Tag 8) – Randomisierte Kohorte:</b>  |  |
| <b>FTR 600 mg (N=203) vs. Placebo (N=69)</b>   |  |
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>  | <b>Effektschätzer<br/>(95% Konfidenzintervall)</b>                     |
| CD8+ Zellzahl Absolut<br>Mittelwerte (SD)  | FTR 600 mg: 39,7 (277,94)<br>Placebo: 52,0 (305,02)                    |
| CD4+ / CD8+ Zellzahl Relativ<br>Mittelwertsdifferenz   | FTR 600 mg: 0,0 (0,051)<br>Placebo: 0,02 (0,065)                       |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>   |  |
| Unerwünschte Ereignisse  | FTR 600 mg: n=83 (41%)<br>Placebo: n=22 (32%)<br>RR: 1,28 (0,87; 1,88) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse   | FTR 600 mg: n=4 (2%)<br>Placebo: n=2 (3%)<br>RR: 0,68 (0,13; 3,63)     |
| Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3<br>oder 4   | FTR 600 mg: n=5 (2%)<br>Placebo: n=4 (6%)<br>RR: 0,42 (0,12; 1,54)     |
| Studienabbruch wegen unerwünschter<br>Ereignisse   | FTR 600 mg: n=3 (1%)<br>Placebo: n=2 (3%)<br>RR: 0,51 (0,09; 2,99)     |
| Ereignisse der CDC-Kategorie C   | FTR 600 mg: n=2 (<1%)<br>Placebo: n=1 (1%)<br>RR: 0,68 (0,06; 7,38)    |
| MD: Mittelwertsdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung;<br>AD: Absolute Differenz; KI: 95% Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko (eigene<br>Berechnungen) |  |

Die antiretrovirale Wirkung von Fostemsavir zeigt sich bereits in der kurzen randomisierten Phase sehr deutlich und mit statistisch signifikanten Ergebnissen im Vergleich zu Placebo, sowohl für die mittlere Verringerung der Viruslast, wie auch durch die statistisch signifikant höhere Anzahl der Patienten mit relevanter Verringerung der Viruslast von >0,5 log<sub>10</sub> Kopien/ml bzw. >1,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Fostemsavir und Placebo.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) Offene Phase bis Woche 96 - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:<br/>Offene Phase bis Woche 96</b> |   |  |                                 |
|---|---|--|---------------------------------|
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>                                       | <b>Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=272)</b> | <b>Nicht-Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=99)</b> | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
| <b>Mortalität</b>   |   |  |                                 |
| Todesfälle  | n=12 (4%)   | n=17 (17%)   | -                               |
| <b>Morbidität</b>   |   |  |                                 |
| Viruslast<br>Mittelwertsdifferenz   | MW (SD)<br>-2,476 (1,1984)                              | MW (SD)<br>-1,546 (1,4031)                                   | nicht<br>quantifizierbar        |
| Viruslast Responder<br>Viruslast <40 Kopien/ml                            | n=177 (65%)   | n=40 (40%)   | nicht<br>quantifizierbar        |
| Viruslast Responder<br>Viruslast <200 Kopien/ml                           | n=189 (69%)   | n=43 (43%)   | nicht<br>quantifizierbar        |
| Viruslast Responder<br>Viruslast <400 Kopien/ml                           | n=190 (70%)   | n=45 (45%)   | nicht<br>quantifizierbar        |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl<br>Absolut, Mittelwerte                     | MW (SD)<br>204,7 (191,28)                               | MW (SD)<br>119,1 (201,76)                                    | nicht<br>quantifizierbar        |
| Veränderung der CD4+ Zellzahl<br>Relativ, Mittelwerte                     | MW (SD)<br>8,44 (6,409)                                 | MW (SD)<br>3,91 (4,760)                                      | -                               |
| Veränderung der CD8+ Zellzahl<br>Absolut, Mittelwert                      | MW (SD)<br>115,3 (455,62)                               | MW (SD)<br>216,6 (486,14)                                    | -                               |
| Veränderung der CD4+/ CD8+<br>Zellzahl Absolut<br>Mittelwertsdifferenz    | MW (SD)<br>0,24 (0,223)                                 | MW (SD)<br>0,08 (0,134)                                      | -                               |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                 |   |  |                                 |
| Veränderung des EQ-5D VAS   | MW (SD)<br>9,7 (20,60)<br>p <0,0001*                    | MW (SD)<br>5,3 (19,25)<br>p=0,0304*                          | -                               |
| Veränderung des Functional<br>assessment of HIV infection<br>(FAHI)       | MW (SD)<br>5,3 (23,97)<br>p=0,0019*                     | MW (SD)<br>4,9 (26,40)<br>p=0,1472*                          | -                               |
| <b>Unerwünschte Ereignisse</b>  |   |  |                                 |
| Unerwünschte Ereignisse   | n=249 (92%)   | n=98 (99%)   | -                               |

| <b>205888 (BRIGHTE) – ITT-E-Population:</b>  |   |  |                                 |
|--|---|--|---------------------------------|
| <b>Offene Phase bis Woche 96</b>   |   |  |                                 |
| <b>Patientenrelevanter Endpunkt</b>  | <b>Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=272)</b> | <b>Nicht-Randomisierte Kohorte<br/>FTR 600 mg<br/>(N=99)</b> | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse   | n=92 (34%)  | n=48 (48%)   | -                               |
| Unerwünschte Ereignisse DAIDS Grad 3 oder 4  | n=78 (29%)  | n=49 (49%)   | -                               |
| Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse  | n=14 (5%)   | n=12 (12%)   | -                               |
| Ereignisse der CDC-Kategorie C   | n=23 (8%)   | n=15 (15%)   | -                               |
| * gepaarter t-Test, Vergleich zu Baseline<br>MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; |   |  |                                 |

Das oberste Therapieziel laut gängiger Leitlinien ist die Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml, um damit eine Erholung des Immunstatus zu erreichen bei gleichzeitiger Verminderung der Inflammation, die aufgrund einer HIV-Infektion bei Patienten vorliegt (<sup>7</sup>DAIG, et al., 2019; <sup>8</sup>EACS, 2019). Auch wenn dieses Ziel bei Patienten, die auf eine lange Therapiehistorie zurückblicken und im Zuge einer antiretroviralen Therapie Resistenz-assoziierte Mutationen angehäuft haben, mitunter nur schwer zu erreichen ist, ist es umso wichtiger, die Viruslast auf einem möglichst niedrigem Niveau zu halten, nicht nur unter dem Aspekt einer weiteren Übertragbarkeit der Infektion auf andere Menschen, sondern auch um einem Fortschreiten der Erkrankung und der Akkumulation weiterer Resistenzmutationen entgegenzuwirken.

Der signifikante Abfall der Viruslast unter Fostemsavir zu Tag 8 gegenüber Baseline kann daher für diese besonders vulnerable Patientenpopulation als ein klinisch relevanter Wert eingestuft werden. Im Langzeitverlauf über Woche 96 weisen 40% in der nicht-randomisierten und 65% in der randomisierten Kohorte eine Viruslast <40 Kopien/ml auf bei gleichzeitig gutem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Sinkt die CD4-Zellzahl unter einen Schwellenwert von 200 Zellen/ $\mu$ l, so wird laut Leitlinien eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen, um opportunistische Infektionen unter fortschreitendem Immundefekt möglichst zu verhindern (<sup>8</sup>EACS, 2019; <sup>9</sup>DAIG, et al., 2014). Neben dem virologischen Erfolg ist somit auch der immunologische Erfolg von besonders hoher Bedeutung, insbesondere bei der in der BRIGHTE Studie eingeschlossenen Population, wie auch aus Tabelle 4-8 im Detail zu entnehmen ist. Im Mittel wiesen diese Patienten eine CD4-Zellzahl zu Baseline von 138,3 Zellen/ $\mu$ l auf, hatten daher einen bereits weit

fortgeschrittenen Immundefekt und damit einhergehend ein deutlich erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression. Besonders ist daher der in Tabelle 4-2 aufgeführte mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl von 204,7 Zellen/ $\mu$ l bei Patienten der randomisierten Kohorte bzw. 119,1 Zellen/ $\mu$ l über 96 Wochen bei Patienten der nicht-randomisierten Kohorte hervorzuheben. Mitunter hat dieser Anstieg die Folge, dass Patienten, aufgrund der Erholung des Immunsystems auf eine medikamentöse Prophylaxe gegebenenfalls verzichten können. Damit einhergehend kann also auch die tägliche Tablettenzahl reduziert werden, was nicht nur einen positiven Einfluss auf das Adhärenz-Verhalten haben kann, sondern auch die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen kann.

Genau das zeigt sich in den Ergebnissen der beiden Endpunkte für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität, EQ-5D VAS und FAHI. Für beide Endpunkte konnte für beide Kohorten eine Verbesserung der Lebensqualität nach 96 Wochen im Vergleich zu Baseline festgestellt werden. Diese Verbesserung ist für den EQ-5D VAS in beiden Kohorten und für den FAHI in der randomisierten Kohorte statistisch signifikant.

Unter Berücksichtigung der Therapiehistorie und der Krankheitsschwere, insbesondere in der nicht-randomisierten Kohorte, sind die gezeigten Studienergebnisse für diese stark vorbehandelte, vulnerablen Patientenpopulation mit weit fortgeschrittener HIV-Infektion in Ihrer Aussagekraft besonders hervorzuheben. Zusammengefasst zeigt sich somit ein therapeutisch bedeutsamer Effekt von Fostemsavir in den zentralen Morbiditätseindpunkten.

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

Besonders für stark vorbehandelte Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion, die keine ausreichenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung haben, um ein supprimierendes Regime zu bilden, besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf an neuen hoch wirksamen und gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen. Insbesondere auf Grund von Resistenzen und Kreuzresistenzen besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die Entwicklung antiretroviraler Substanzen mit neuartigem Wirkmechanismus (<sup>25</sup>Wensing, et al., 2016; <sup>26</sup>Stolbach, et al., 2015). Dies geht auch aus den aktuellen Leitlinien hervor, die eine klare Empfehlung zur Behandlungsstrategie bei Patienten, mit stark limitierten oder keinerlei Optionen vorgeben. Es sollte bestenfalls eine zusätzliche neue, auf dem Markt verfügbare Substanz im Folgeregime eingesetzt werden, die keine Kreuzresistenzen mit anderen vorhandenen Klassen aufweist, um eine funktionelle Monotherapie und ein damit einhergehendes, erhöhtes Risiko für eine weitere Resistenzakkumulation und eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern (<sup>8</sup>EACS, 2019).

Die positiven Ergebnisse der Studie 205888 (BRIGHTE) zeigen, in einer Patientenpopulation, der ohne Fostemsavir keine stabil supprimierende antiretrovirale Therapie zur Verfügung steht, sowohl eine statistisch signifikant bessere antiretrovirale Wirkung von Fostemsavir im Rahmen der randomisierten, verblindeten Phase gegenüber Placebo, als auch eine hohe Wirksamkeit über 96 Wochen, mit einem Anteil an virologisch supprimierten Patienten (Viruslast <40 Kopien/ml) von 65% in der randomisierten Kohorte und 40% in der nicht-randomisierten Kohorte.

Die hohe Wirksamkeit wird zudem durch die Ergebnisse der durchgeführten MAICs gestützt die eine Überlegenheit von Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo/ Ibalizumab + OBT sowie OBT inkl. DTG (in Abschnitt 4.1 dargestellt) gezeigt haben.

Zusammenfassend ergibt sich unter Berücksichtigung der Limitationen durch das Studiendesign ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

#### **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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| <b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>   | <b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>                             |
|---|---|
| Erwachsene mit multiresistenter HIV-1-Infektion unter ART, für die kein anderes suppressierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht. | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Nicht zutreffend.

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

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

*behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

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

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

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

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

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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-281 Fostemsavir zur Behandlung der HIV-1-Infektion. 2020 06.04.2020.

2. Steigbigel RT; Cooper DA; Teppler H; Eron JJ; Gatell JM; Kumar PN, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. 2010; 50(4): 605-12.

3. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III Study to Demonstrate the Antiviral Activity and Safety of Dolutegravir in HIV-1 Infected Adult Subjects with Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen (ING112574 – Week 48 Results of All Subjects Enrolled [N=183]) (CSR). 2013 05.12.2013.

4. Emu B; Fessel J; Schrader S; Kumar P; Richmond G; Win S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(7): 645-54.
5. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2020 02.11.2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-10-13.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2280/VerfO_2020-07-16_iK-2020-10-13.pdf).
6. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 2020 05.11.2020. Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
7. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (AWMF-Register-Nr.: 055-001, S2k) 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-001.html>.
8. EACS, European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 2019 06.10.2020. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
9. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten (AWMF-Register-Nr.: 055-006) 2014 15.12.2020. Available from: [https://www.aids-gesellschaft.info/uploads/files/leitlinien/Leitlinien%20zu%20Therapie%20und%20Prophylaxe%20opportunistischer%20Infektionen\\_Stand%202014.pdf](https://www.aids-gesellschaft.info/uploads/files/leitlinien/Leitlinien%20zu%20Therapie%20und%20Prophylaxe%20opportunistischer%20Infektionen_Stand%202014.pdf).
10. HEOR, Health Economics and Outcomes Research. Comparative efficacy of fostemsavir versus optimised background therapy and ibalizumab in highly treatment experienced HIV patients for use in health economic evaluation MAIC Report. 2021 23.03.2021.
11. Signorovitch JE; Wu EQ; Andrew PY; Gerrits CM; Kantor E; Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(10): 935-45.
12. NICE DSU, NICE Decision Support Unit. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE 2016 23.04.2020. Available from: <https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/nice-dsu-technical-support-document-18-methods-for-population-adj>.

13. HEOR, Health Economics and Outcomes Research. Comparative efficacy of fostemsavir in highly treatment experienced adults with multidrug resistant HIV-1 infection VIKING-3 MAIC Report. 2021 24.03.2021.
14. Clotet B; Feinberg J; Van Lunzen J; Khuong-Josses M-A; Antinori A; Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet*. 2014; 383(9936): 2222-31.
15. Molina JM; Clotet B; van Lunzen J; Lazzarin A; Cavassini M; Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *Journal of the International AIDS Society*. 2014; 17: 19490.
16. Orrell C; Hagins DP; Belonosova E; Porteiro N; Walmsley S; Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *The Lancet HIV*. 2017; 4(12): e536-e46.
17. Walmsley S; Baumgarten A; Berenguer J; Felizarta F; Florence E; Khuong-Josses M-A, et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial: Erratum. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71(1): e33-e.
18. Walmsley SL; Antela A; Clumeck N; Duiculescu D; Eberhard A; Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(19): 1807-18.
19. Aboud M; Kaplan R; Lombaard J; Zhang F; Hidalgo JA; Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(3): 253-64.
20. Cahn P; Pozniak AL; Mingrone H; Shuldyakov A; Brites C; Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*. 2013; 382(9893): 700-8.

21. Lopes S; O'Day K; Meyer K; Van Stiphout J; Punekar Y; Radford M, et al. Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2020; 29(3): 270-8.
22. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir 2014 24.02.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf).
23. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 2015 24.02.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir-Kombi\\_2014-10-01-D-131\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf).
24. Castagna A; Maggiolo F; Penco G; Wright D; Mills A; Grossberg R, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir-and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *The Journal of infectious diseases*. 2014; 210(3): 354-62.
25. Wensing AM; Calvez V; Günthard HF; Johnson VA; Paredes R; Pillay D, et al. 2017 update of the drug resistance mutations in HIV-1. 2016; 24(4): 132.
26. Stolbach A; Paziana K; Heverling H; Pham PJJ; MT. A review of the toxicity of HIV medications II: interactions with drugs and complementary and alternative medicine products. 2015; 11(3): 326-41.
27. Mellors JW; Munoz A; Giorgi JV; Margolick JB; Tassoni CJ; Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of internal medicine*. 1997; 126(12): 946-54.
28. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V 2004 18.12.2020. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-233/2004-05-06-Abschluss-HIV.pdf>.

29. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca) 2018 31.03.2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5462/2018-12-06\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir-Rilpivirin\\_D-362\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5462/2018-12-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Rilpivirin_D-362_TrG.pdf).
30. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir/Lamivudin (Dovato) 2020 31.03.2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6322/2020-02-06\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir-Lamivudin\\_D-465\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6322/2020-02-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Lamivudin_D-465_TrG.pdf).
31. EMA, European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection 2016 13.01.2021. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf).
32. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 127 Rilpivirin –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag: A12-04) 2012 18.12.2020. Available from: [https://www.iqwig.de/download/A12-04\\_Rilpivirin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
33. Kozal M; Aberg J; Pialoux G; Cahn P; Thompson M; Molina J-M, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(13): 1232-43.
34. Rodger AJ; Cambiano V; Bruun T; Vernazza P; Collins S; Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV -positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet*. 2019; 393(10189): 2428-38.
35. Hoffmann C; Rockstroh J. HIV 2018/19 - [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de). [www.hivbuch.de2018](http://www.hivbuch.de2018). Available from: <https://www.hivbuch.de/>.
36. Mielck A; Vogelmann M; Schweikert B; Leidl R. Gesundheitszustand bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse einer repräsentativen Befragung mit dem EuroQol 5D (EQ-5D). *Das Gesundheitswesen*. 2010; 72(08/09): 476-86.

37. Herdman M; Gudex C; Lloyd A; Janssen M; Kind P; Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Quality of life research. 2011; 20(10): 1727-36.

38. Viala-Danten M; Dubois D; Gilet H; Martin S; Peeters K; Cella D. Psychometric evaluation of the functional assessment of HIV Infection (FAHI) questionnaire and its usefulness in clinical trials. Quality of Life Research. 2010; 19(8): 1215-27.

39. ViiV, ViiV Healthcare. Week 96 Results, 205888 (AI438047): A Multi-Arm, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068 (GSK3684934, Fostemsavir) in Heavily Treatment-Experienced Subjects Infected with Multi-Drug-Resistant HIV-1 (GSK3684934 (BMS-663068)). 2019 09.05.2019.

40. ClinicalTrials.gov. A Multi-arm, Phase 3, Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Fostemsavir (BMS-663068/GSK3684934) in Heavily Treatment Experienced Subjects Infected With Multi-drug Resistant HIV-1 (BRIGHT Study) NCT02362503) 2020 17.12.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02362503>.

41. EUCTR, EU Clinical Trials Register. Clinical trials for eudract\_number:2014-002111-41 - A Multi-arm Phase 3 Randomized Placebo Controlled Double Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068 in Heavily Treatment Experienced Subjects Infected with Multi-drug... 2015 18.12.2020. Available from: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002111-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002111-41).

42. CTPR, Clinical Trials Peruvian Registry. PER-014-15 (spanisch) - A MULTI-ARM, PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF FOSTEMSAVIR (BMS-663068/GSK3684934) IN HEAVILY TREATMENT EXPERIENCED SUBJECTS INFECTED WITH MULTI-DRUG RESISTANT HIV-1 (BRIGHT STUDY) 2015 18.12.2020. Available from: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=014-15>.

43. Lataillade M; Lalezari JP; Kozal M; Aberg JA; Pialoux G; Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT study. The Lancet HIV. 2020; 7(11): e740-e51.

44. ViiV, ViiV Healthcare. Protocol 205888 Population Intent-to-Treat Exposed (efficacy absolute value). 2021 18.03.2021.

45. ViiV, ViiV Healthcare. Protocol 205888 Population Intent-to-Treat Exposed (efficacy). 2020 13.04.2020.

46. ViiV VH. Protocol 205888 Population Intent-to-Treat Exposed (health outcomes). 2020 05.05.2020.

47. ViiV, ViiV Healthcare. Protocol 205888 Population Safety (safety). 2020 10.04.2020.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

|                 |  |          |
|-----------------|--|----------|
| Datenbankname   | Cochrane Central Register of Controlled Trials |          |
| Suchoberfläche  | Cochrane Library (Search Manager)              |          |
| Datum der Suche | 29.01.2021                                     |          |
| Zeitsegment     | -  |          |
| Suchfilter      | Kein Filter                                    |          |
| #               | Suchbegriffe                                   | Ergebnis |
| 1               | MeSH descriptor: [HIV] explode all trees       | 3.085    |
| 2               | “ <b>human immunodeficiency virus</b> ” OR HIV | 28.767   |
| 3               | #1 OR #2                                       | 28.767   |
| 4               | "BMS*663068" OR GSK3684934 OR "864953*29*7"    | 29       |
| 5               | Fostemsavir Or Rukobia                         | 18       |
| 6               | #4 OR #5                                       | 41       |
| 7               | #3 AND #6                                      | 41       |

Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

|                 |  |          |
|-----------------|--|----------|
| Datenbankname   | Embase   |          |
| Suchoberfläche  | Elsevier Embase                                |          |
| Datum der Suche | 29.01.2021                                     |          |
| Zeitsegment     | -  |          |
| Suchfilter      | Kein Filter                                    |          |
| #               | Suchbegriffe                                   | Ergebnis |
| 1               | Fostemsavir Or Rukobia                         | 125      |
| 2               | “BMS*663068” OR GSK3684934 OR “864953*29*7”    | 114      |
| 3               | #1 OR #2                                       | 140      |
| 4               | ' <b>human immunodeficiency virus</b> '/exp    | 199.476  |
| 5               | ' <b>human immunodeficiency virus</b> ' OR hiv | 526.556  |
| 6               | #4 OR #5                                       | 526.556  |
| 7               | #3 AND #6                                      | 131      |

Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Medline   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | PubMed  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 29.01.2021  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | -   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Kein Filter   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Fostemsavir [All Fields] OR Rukobia [All Fields]                            | 44              |
| 2                      | BMS-663068[All Fields] OR GSK3684934[All Fields] OR 864953-29-7[All Fields] | 55              |
| 3                      | #1 OR #2  | 55              |
| 4                      | 'human immunodeficiency virus' [MeSHTerms]                                  | 100.437         |
| 5                      | 'human immunodeficiency virus' AllFields] OR HIV [All Fields]               | 388.568         |
| 6                      | #4 OR #5  | 388.568         |
| 7                      | #3 AND #6   | 51              |

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

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

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

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-114 (Anhang): Suchstrategie in *clinicaltrials.gov* nach RCT

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Studienregister</b>   | <i>clinicaltrials.gov</i>  |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>          |
| <b>Datum der Suche</b>   | 29.01.2021   |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Advanced Search  |
| <b>Suchstrategie</b>     | fostemsavir OR Rukobia OR BMS-663068 OR GSK3684934 OR 864953-29-7<br>[Other Terms] |
| <b>Treffer</b>           | 19   |

Tabelle 4-115 (Anhang): Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studienregister</b>   | EU Clinical Trials Register   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>   | 29.01.2021  |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Basic Search  |
| <b>Suchstrategie</b>     | fostemsavir OR rukobia OR BMS-663068 OR GSK3684934 OR 864953-29-7<br>[Search Terms]         |
| <b>Treffer</b>           | 3   |

Tabelle 4-116 (Anhang): Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studienregister</b>   | International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)   |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a> |
| <b>Datum der Suche</b>   | 29.01.2021  |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Basic Search  |
| <b>Suchstrategie</b>     | fostemsavir OR rukobia OR BMS-663068 OR GSK3684934 OR 864953-29-7<br>[SearchTerms]                      |
| <b>Treffer</b>           | 23  |

**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 4-117 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) - RCT

| Nr. | Autoren/<br>Register ID (clinicaltrials.gov)  | Titel   | Journal/<br>Datenbank                          | Ausschlussgrund |
|-----|---|---|--|-----------------|
| 1   | Azvolinsky, A.  | First-in-class HIV drug enters phase 3 trials   | Nat Biotechnol                                 | A1              |
| 2   | Ballana, E. and Esté, J. A.   | BMS-663068, a safe and effective HIV-1 attachment inhibitor   | Lancet HIV                                     | A1              |
| 3   | Lagishetty, C., Moore, K., Ackerman, P., Llamoso, C. and Magee, M.                          | Effects of Tenofovir, Active Moiety of Antiretroviral Agent Fostemsavir, on QT Interval: Results From a Phase I Study and an Exposure-Response Analysis   | Clin Transl Sci                                | E1              |
| 4   | Lataillade, M., Zhou, N., Joshi, S. R., Lee, S., Stock, D. A., Hanna, G. J. and Krystal, M. | Viral Drug Resistance Through 48 Weeks, in a Phase 2b, Randomized, Controlled Trial of the HIV-1 Attachment Inhibitor Prodrug, Fostemsavir  | J Acquir Immune Defic Syndr                    | E2              |
| 5   | EUCTR2009-013657-14-DE  | Randomized, Open label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Safety and Pharmacokinetics of BMS-663068 in HIV-1 Infected Subjects  | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E1              |
| 6   | NCT01009814   | Pharmacodynamics, Safety and Pharmacokinetics of BMS-663068, an HIV Attachment Inhibitor, in HIV-1  | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E2              |
| 7   | NCT01384734   | HIV Attachment Inhibitor to Treat Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infections   | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E2              |
| 8   | PER-067-11  | A PHASE IIB RANDOMIZED, CONTROLLED, PARTIALLY-BLINDED TRIAL TO INVESTIGATE SAFETY, EFFICACY AND DOSE-RESPONSE OF BMS-663068 IN TREATMENT-EXPERIENCED HIV-1 SUBJECTS, FOLLOWED BY AN OPEN-LABEL PERIOD ON THE RECOMMENDED DOSE | Cochrane Central Register of Controlled Trials | E1              |

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

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

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

Tabelle 4-118 (Anhang): Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

| Nr | Register ID | Titel  | URL   | Ausschlussgrund |
|----|-------------|--|---|-----------------|
| 1  | NCT04648280 | Safety and Pharmacokinetics Evaluation of Fostemsavir + (OBT) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Who Are Failing Their cART and Have Dual- or Triple-class Antiretroviral Resistance           | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04648280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04648280</a> | E1              |
| 2  | NCT04233047 | Fostemsavir Compassionate Use Named Patient Program for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1)  | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04233047</a> | E5              |
| 3  | NCT01384734 | HIV Attachment Inhibitor to Treat Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infections  | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384734</a> | E2              |
| 4  | NCT02859259 | A Study of the Relative Bioavailability of BMS-626529 Administered as BMS-663068 From 150mg Low-dose Extended-release Tablets Compared to 600mg Reference Extended-release Tablets in Healthy Subjects | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859259</a> | E1              |
| 5  | NCT01009814 | Pharmacodynamics, Safety and Pharmacokinetics of BMS-663068, an HIV Attachment Inhibitor, in HIV-1   | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009814</a> | E2              |

---

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

---

|    |             |  |   |    |
|----|-------------|--|---|----|
| 6  | NCT02164045 | Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of BMS-626529   | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164045</a> | E1 |
| 7  | NCT02063360 | DDI Study of BMS-663068 With Etravirine (ETR) and/or Darunavir (DVR) + Ritonavir (RTV)   | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02063360</a> | E1 |
| 8  | NCT02234882 | Study on Pharmacokinetics  | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234882</a> | E1 |
| 9  | NCT02138084 | Drug-drug Interaction (DDI) Rifabutin  | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138084</a> | E1 |
| 10 | NCT02277600 | A Phase 1 Antiretroviral Drug-Drug Interaction Study in Healthy Volunteers (DDI)   | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277600</a> | E1 |
| 11 | NCT02508064 | Bioavailability of BMS-626529 in Healthy Subjects From Prototype Low Dose Extended Release Formulations (Part 1) and Prototype Extended Release Multi-particulate Formulations (Part 2) of BMS-663068 Relative to 600 mg Extended Release Tablet | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508064</a> | E1 |
| 12 | NCT02467335 | Single-dose Pharmacokinetics of BMS-626529, Administered as BMS-663068, in Subjects With Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects   | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467335</a> | E1 |
| 13 | NCT02480881 | A Drug-drug Interaction Study Between BMS-663068 and Oral Contraceptives in Healthy Female Volunteers (DDI)  | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480881</a> | E1 |
| 14 | NCT02480894 | A Open-label, Drug-Drug Interaction With Maraviroc (DDI)   | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480894</a> | E1 |

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

|    |             |   |   |    |
|----|-------------|---|---|----|
| 15 | NCT02674581 | A Study of the Pharmacokinetics and Safety of BMS-663068 Administered in Subjects With Normal Renal Function and With Mild, Moderate, Severe and End Stage Renal Dysfunction (ESRD) | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674581</a> | E1 |
| 16 | NCT02666053 | A Study to Assess the Effect of High Fat Meal and Increased Gastric pH on the Bioavailability of an Extended Release Formulation of BMS-663068 in Healthy Subjects                  | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666053</a> | E1 |
| 17 | NCT02805556 | Absolute Bioavailability of BMS-626529 After Oral and Intravenous Dosing  | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805556</a> | E1 |
| 18 | NCT02666001 | A Study to Assess the Drug-drug Interaction of BMS 663068 With Methadone and Also With Buprenorphine/Naloxone   | <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666001</a> | E1 |

Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der im Studienregister EU-CTR identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

| Nr | Register ID    | Titel   | URL   | Ausschlussgrund |
|----|----------------|---|---|-----------------|
| 19 | 2009-013657-14 | Randomized, Open label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Safety and Pharmacokinetics of BMS-663068 in HIV-1 Infected Subjects  | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013657-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013657-14</a> | E1              |
| 20 | 2011-000437-36 | A Phase IIb Randomized, Controlled, Partially-Blinded Trial to Investigate Safety, Efficacy and Dose-response of BMS-663068/GSK3684934 in Treatment-experienced HIV-1 Subjects, Followed by an Open | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000437-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000437-36</a> | E1              |

Tabelle 4-120 (Anhang): Liste der im Studienregister WHO-ICTRP identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

| Nr | Register ID    | Titel  | URL   | Ausschlussgrund |
|----|----------------|--|---|-----------------|
| 21 | 2009-013657-14 | Randomized, Open label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Safety and Pharmacokinetics of BMS-663068 in HIV-1 Infected Subjects   | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013657-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013657-14</a> | E1              |
| 22 | NCT04648280    | Safety and Pharmacokinetics Evaluation of Fostemsavir + (OBT) in HIV-1 Infected Children and Adolescents Who Are Failing Their cART and Have Dual- or Triple-class Antiretroviral Resistance | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04648280">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04648280</a>   | E1              |
| 23 | NCT01009814    | Pharmacodynamics, Safety and Pharmacokinetics of BMS-663068, an HIV Attachment Inhibitor, in HIV-1   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01009814">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01009814</a>   | E2              |
| 24 | NCT01384734    | HIV Attachment Inhibitor to Treat Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infections  | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01384734">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01384734</a>   | E2              |
| 25 | NCT02063360    | DDI Study of BMS-663068 With Etravirine (ETR) and/or Darunavir (DVR) + Ritonavir (RTV)   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02063360">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02063360</a>   | E1              |
| 26 | NCT02138084    | Drug-drug Interaction (DDI) Rifabutin  | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02138084">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02138084</a>   | E1              |
| 27 | NCT02164045    | Study to Evaluate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of BMS-626529   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164045">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02164045</a>   | E1              |
| 28 | NCT02277600    | A Phase 1 Antiretroviral Drug-Drug Interaction Study in Healthy Volunteers (DDI)   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277600">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02277600</a>   | E1              |
| 29 | NCT02234882    | Study on Pharmacokinetics  | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02234882">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02234882</a>   | E1              |

---

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

---

|    |             |  |   |    |
|----|-------------|--|---|----|
| 30 | NCT02467335 | Single-dose Pharmacokinetics of BMS-626529, Administered as BMS-663068, in Subjects With Hepatic Impairment Compared to Healthy Subjects   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02467335">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02467335</a> | E1 |
| 31 | NCT02480881 | A Drug-drug Interaction Study Between BMS-663068 and Oral Contraceptives in Healthy Female Volunteers (DDI)  | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480881">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480881</a> | E1 |
| 32 | NCT02480894 | A Open-label, Drug-Drug Interaction With Maraviroc (DDI)   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480894">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02480894</a> | E1 |
| 33 | NCT02508064 | Bioavailability of BMS-626529 in Healthy Subjects From Prototype Low Dose Extended Release Formulations (Part 1) and Prototype Extended Release Multi-particulate Formulations (Part 2) of BMS-663068 Relative to 600 mg Extended Release Tablet | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02508064">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02508064</a> | E1 |
| 34 | NCT02674581 | A Study of the Pharmacokinetics and Safety of BMS-663068 Administered in Subjects With Normal Renal Function and With Mild, Moderate, Severe and End Stage Renal Dysfunction (ESRD)  | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674581">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674581</a> | E1 |
| 35 | NCT02666001 | A Study to Assess the Drug-drug Interaction of BMS 663068 With Methadone and Also With Buprenorphine/Naloxone  | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666001">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666001</a> | E1 |
| 36 | NCT02666053 | A Study to Assess the Effect of High Fat Meal and Increased Gastric pH on the Bioavailability of an Extended Release Formulation of BMS-663068 in Healthy Subjects   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666053">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02666053</a> | E1 |
| 37 | NCT02805556 | Absolute Bioavailability of BMS-626529 After Oral and Intravenous Dosing   | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02805556">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02805556</a> | E1 |

---

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

---

|    |                |  |   |    |
|----|----------------|--|---|----|
| 38 | NCT02859259    | A Study of the Relative Bioavailability of BMS-626529 Administered as BMS-663068 From 150mg Low-dose Extended-release Tablets Compared to 600mg Reference Extended-release Tablets in Healthy Subjects                           | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02859259">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02859259</a>   | E1 |
| 39 | NCT04233047    | Fostemsavir Compassionate Use Named Patient Program for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1)  | <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233047">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233047</a>   | E5 |
| 40 | 2011-000437-36 | This clinical research study will access the effectiveness (how well it works), safety, tolerability (how well the body stands the drug) and blood levels of combined doses of BMS-663068/GSK3684934, Raltegravir and Tenofovir. | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000437-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000437-36</a> | E1 |
| 41 |                | A PHASE IIB RANDOMIZED, CONTROLLED, PARTIALLY-BLINDED TRIAL TO INVESTIGATE SAFETY, EFFICACY AND DOSE-RESPONSE OF BMS-663068 IN TREATMENT-EXPERIENCED HIV-1 SUBJECTS, FOLLOWED BY AN OPEN-LABEL PERIOD ON THE RECOMMENDED DOSE    | <a href="https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rp ec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=067-11">https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rp ec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=067-11</a>                   | E1 |

**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 4-121 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 4-121 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205888 (BRIGHTE)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation - 205888 (BRIGHTE)   |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fostemsavir (Dosierung 600 mg BID) im Vergleich zum Placebo bei umfangreich vorbehandelten, (heavily treatment experienced, HTE) Patienten mit arzneimittelresistenter (multi-drug resistant) HIV-1-Infektion, deren aktuelle antiretrovirale Therapie versagt hat.</p> <p>Hypothese: Fostemsavir (Dosierung 600 mg BID) hat in der untersuchten Population eine im Vergleich zu Placebo überlegene antiretrovirale Wirksamkeit, wenn es zusammen mit einer gegenwärtig versagenden antiretroviralen Therapie über einen Zeitraum von 7 Tagen gegeben wird.</p>  |
| <b>Methoden</b>    |   |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |   |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | <p>Parallele, mehrarmige, multizentrische, zwei-Kohorten Phase III Studie:</p> <p><b>Randomisierte Kohorte</b> doppelblind, Placebo-kontrolliert;</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 3:1 Fostemsavir vs. Placebo.</p> <p>Der primäre Endpunkt (Wirksamkeit von Fostemsavir) wurde nach acht Tagen erhoben. Anschließend erhalten alle Patienten unverblindet Fostemsavir in Kombination mit einer optimierten Begleittherapie für mind. 96 Wochen.</p> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte</b></p> <p>Unverblindet, einarmig.</p> <p>Patienten erhalten Fostemsavir in Kombination mit einer optimierten Begleittherapie für mind. 96 Wochen.</p> <p>Studiendauer:<br/>Doppelblinde Phase: 8 Tage, anschließend Übergang in Follow-up Phase (laufend).<br/>Aktueller Beobachtungszeitraum: 96 Wochen</p> |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Relevante Änderungen:</p> <p>Die ursprüngliche Studiendauer von 48 Wochen wurde schrittweise verlängert und es wurden Zwischenauswertungen zu Woche 24, 48 und 96 zur Beurteilung der Dauer des Ansprechens</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation - 205888 (BRIGHT)   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>eingeführt. Die Weiterführung der Behandlung über Woche 96 hinaus wurde ermöglicht.</p> <p>Die angestrebte Fallzahl für die randomisierte Kohorte wurde von 200 auf 140 Patienten abgesenkt.</p>  |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                              |  |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Haupteinschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schriftliche Einwilligungserklärung</li> <li>• Weibliche und männliche Patienten, älter als 18 Jahre mit chronischer HIV-1-Infektion (Frauen im gebärfähigen Alter mit einem negativem Schwangerschaftstest zum Screening und wenn sie zustimmen, während der Studie eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden)</li> <li>• Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit dokumentierter Resistenz, Intoleranz und/oder anderweitige vorliegende Kontraindikationen für mindestens drei antiretrovirale Substanzklassen</li> <li>• Plasma HIV-1 RNA <math>\geq 400</math> Kopien/ml bei Screening</li> <li>• Mindestens 1 voll wirksamer und verfügbarer Wirkstoff in <math>\leq 2</math> ARV-Klassen, basierend auf aktuellen und/oder dokumentierten historischen Resistenztests, unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und anderer Sicherheitsbedenken</li> </ul> <p><b>Randomisierte Kohorte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 2</math> antiretrovirale Substanzklassen zur weiteren Behandlung vorhanden, von denen mindestens eine, aber nicht mehr als zwei vollkommen aktive antiretrovirale Substanzen existieren, die zu einer Behandlung kombiniert werden können</li> </ul> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine vollkommen aktiven antiretroviralen Substanzen vorhanden, die zu einer neuen Therapie kombiniert werden könnten</li> </ul> <p><b>Hauptausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronisch unbehandeltes HBV</li> <li>• HIV-2-Infektion</li> <li>• Vorherige Teilnahme an einer Studie mit einem experimentellen Medikament und/oder</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation - 205888 (BRIGHT)   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>HIV-1 Impfung, bis 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <p>Überschreiten oder Unterschreiten der Grenzwerte bei Screening der physikalischen Untersuchungen und Laboruntersuchungen. Weitere Details im Studienbericht.</p>   |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung   | <p>108 Zentren in 22 Ländern weltweit:</p> <p>Südafrika (n=2), Australien (n=2), Taiwan (n=1), Belgien (n=2), Frankreich (n=8), Deutschland (n=7), Griechenland (n=2), Irland (n=1), Italien (n=7), Polen (n=1), Portugal (n=2), Rumänien (n=2), Spanien (n=3), Großbritannien (n=1), Kanada (n=3), USA (n=34), Argentinien (n=8), Brasilien (n=9), Chile (n=5), Kolumbien (n=1), Mexiko (n=5), Peru (n=2)</p>   |
| 5                 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>   | <p><b>Randomisierte Kohorte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1-8: Zweimal täglich Fostemsavir 600 mg oder Placebo mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden</li> <li>• Ab Tag 9: Zweimal täglich Fostemsavir 600 mg mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden; Zusätzlich darf eine optimierte Begleittherapie eingesetzt werden</li> </ul> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ab Tag 1: Zweimal täglich Fostemsavir 600 mg mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden; Zusätzlich darf eine optimierte Begleittherapie eingesetzt werden</li> </ul> <p>Modifikationen der Dosierung der Studienmedikation sind nicht erlaubt.</p> |
| 6                 | Zielkriterien   |  |
| 6a                | <p>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</p> | <p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Veränderung der mittleren <math>\log_{10}</math> Plasma HIV-1 RNA Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 in der randomisierten Kohorte.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Studienteilnehmern der randomisierten Kohorte, deren Viruslast zwischen Tag 1 und Tag 8 um mehr als 0,5 <math>\log_{10}</math> Kopien/ml und 1,0 <math>\log_{10}</math> Kopien/ml gesunken ist</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation - 205888 (BRIGHTE)   |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens (definiert als &lt;40 Kopien/ml) in Woche 24, 48 und 96 in der randomisierten Kohorte</li> <li>• Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führen, und abnorme Laborbefunde Grad 3-4 in der randomisierten Kohorte</li> <li>• Fortschreiten der Krankheit während der OBT bestimmt anhand neu aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Class C) oder Tod in der randomisierten Kohorte</li> <li>• Auftreten von Arzneimittelresistenzen nach Protokoll definiertem Therapieversagen in der randomisierten Kohorte</li> <li>• Wirksamkeit von Fostemsavir als Monotherapie und Placebo durch Bestimmung der Veränderung der CD4+ T-Zellzahl ab Tag 1 und den Prozentanteil der CD4+ T-Zellzahl an Tag 8 in der randomisierten Kohorte</li> <li>• Wirksamkeit von Fostemsavir + optimierter Begleittherapie durch Beobachtung der Veränderung der log<sub>10</sub> HIV-1 RNA Viruslast, der CD4+ T-Zellzahl und des Prozentanteils der CD4+ T-Zellen in Woche 24, 48 und 96 gegenüber Baseline in der randomisierten Kohorte</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | Es wurden keine relevanten Änderungen des Zielkriterien vorgenommen.  |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <p><b>Randomisierte Kohorte</b></p> <p>Geplante Fallzahl: 140</p> <p>Bei einer Randomisierung im Verhältnis 3:1 Fostemsavir vs. Placebo, einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%, einem 0,5 log<sub>10</sub> Differenz zwischen den Behandlungsgruppen und einer Standardabweichung von 0,6 log<sub>10</sub> sind 140 Patienten nötig, um eine Power von 95% zu erreichen.</p> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte</b></p> <p>Keine vorab geplante Fallzahl.</p>  |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Zwischenanalysen für die randomisierte und nicht randomisierte Kohorte wurden hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Resistenz in Woche 24, 48 und 96 durchgeführt.   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation - 205888 (BRIGHTE)   |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>Woche 24:</b> Analyse umfasst den primären Endpunkt sowie weitere Endpunkte, die die Veränderung von Tag 1 zu Tag 8 in der randomisierten Kohorte beinhaltet.</p> <p>Zwischenanalysen wurden jeweils durchgeführt, sobald der letzte Studienteilnehmer die jeweilige Phase abgeschlossen hat.</p>   |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |   |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | <p><b>Randomisierte Kohorte</b><br/>Zentrale Randomisierung der Patienten mittels Interactive Voice Response System (IVRS).</p> <p><b>Nicht-randomisierte Kohorte</b><br/>Patienten, die sich für die nicht-randomisierte Kohorte qualifizieren, werden, ebenfalls mittels des IVRS, direkt dem offenen Behandlungsarm mit Fostemsavir in Kombination mit OBV zugewiesen.</p> |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | <p><b>Randomisierte Kohorte</b><br/>Permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 3:1 stratifiziert nach Screening Plasma HIV-1 RNA <math>\leq 1000</math> Kopien/ml oder <math>&gt;1000</math> Kopien/ml</p>   |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <p><b>Randomisierte Kohorte</b><br/>Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS, einem telefonbasierten System, das vom Prüfarzt zu diesem Zweck kontaktiert wurde.<br/>Die Behandlungsfolge war dem Prüfarzt nicht bekannt.</p>   |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | <p><b>Randomisierte Kohorte</b><br/>Randomisierung wurde zentral mittels IVRS durchgeführt.<br/>Jede Randomisierungsnummer wurde nur einmal vergeben.</p>   |
| <b>11</b>         | Verblindung   |   |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden/ Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?  | <p>Die Studie war partiell verblindet, d.h. Studienteilnehmer der randomisierten Kohorte sind innerhalb der ersten acht Tage verblindet und wissen nicht, ob sie Fostemsavir oder Placebo erhalten.<br/>Anschließend erhalten alle Studienteilnehmer Fostemsavir.<br/>In der nicht-randomisierten Kohorte hat keine Verblindung stattgefunden.</p>                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation - 205888 (BRIGHTE)   |
|-------------------|---|---|
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen               | Alle Prüfsubstanzen wurden oral eingenommen und gleichen sind in Form und Farbe.  |
| 12                | Statistische Methoden   |   |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><b>Primärer Endpunkt:</b><br/>Vergleich der Wirksamkeit von Fostemsavir relativ zum Placebo.</p> <p>Die Bewertung erfolgte anhand der mittleren Veränderung von <math>\log_{10}</math> HIV-1 RNA an Tag 1 zu Tag 8, welche mit Hilfe einer einseitigen Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit <math>\log_{10}</math> HIV-1 RNA von Tag 1 als stetiger Kovariable untersucht wurde. Getestet wurde auf Überlegenheit von Fostemsavir gegenüber dem Placebo.</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse:</b><br/>Veränderung Plasma HIV-1 RNA Konzentration zwischen erstem und achten Tag;<br/>Analysen wurden mit ein- und zweiseitigen Kovarianzanalysen (ANCOVA) sowie homogener und heterogener Steigung und Varianz untersucht.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b><br/>Für die Anteile der Patienten mit Verringerung der <math>\log_{10}</math> HIV-1 RNA von Tag 1 bis Tag 8 um <math>&gt;0,5</math> und <math>&gt;1,0</math> wurden 95% Konfidenzintervalle nach Wilson und für die Differenz der Anteile zwischen den Behandlungsarmen Fostemsavir und Placebo 95% Konfidenzintervalle nach Newcomb berechnet.<br/>Veränderungen (prozentual und absolut) der CD4+ T-Zellen von Tag 1 bis Tag 8 wurden mit Hilfe einer einseitigen ANCOVA analysiert.</p> <p><b>Zwischenanalysen in Woche 24, 48 und 96 hinsichtlich Wirksamkeit, Resistenzprofil und Sicherheit</b><br/>Woche 24: Diese Analyse umfasst den primären Endpunkt sowie weitere Endpunkte für die randomisierte Kohorte, die die Veränderung vom ersten und zum achten Tag beinhalten.</p> <p>Analysen wurden durchgeführt mit SAS und TSCG.<br/>Weitere Details sind im Studienbericht zu finden.</p> |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen       | <p>A priori waren Analysen des primären Endpunkts für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation - 205888 (BRIGHTE)  |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ethnizität</li> <li>Geographische Herkunft</li> <li>HIV-1 RNA an Tag 1</li> <li>CD4+ T-Zellen an Tag 1</li> <li>Anzahl der voll wirksamen ARV Wirkstoffe</li> </ul>   |
| <b>Resultate</b>  |  |  |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  |  |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>Aufgeteilt anhand der verschiedenen Studienarme ergibt sich folgender Patientenfluss:</p> <p><b>1. Randomisierte Kohorte (N=272)</b><br/>Fostemsavir:<br/>a) n=203<br/>b) n=203<br/>c) n=201</p> <p>Placebo:<br/>a) n=69<br/>b) n=69<br/>c) n=69</p> <p><b>2. Nicht-randomisierte Kohorte (N=99)</b><br/>a) n=0<br/>b) n=99<br/>c) n=0</p>  |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | <p>Ausgeschlossen nach Screening: n=360, davon ohne Behandlung: n=12</p> <p>Häufigsten Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mehr als zwei antiretrovirale Klassen vorhanden zur Behandlung der Erkrankung</li> <li>Kein Versagen unter der gegenwärtigen ARV-Behandlung mit einer bestätigten Plasma-HIV-1 RNA <math>\geq 400</math></li> </ul> <p><b>1. Randomisierte Kohorte (n=272)</b><br/><b>Fostemsavir:</b><br/>Ausgeschlossen Patienten: n=44</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fehlende Wirksamkeit (n=9)</li> <li>Unerwünschtes Ereignis (n=4)</li> <li>Zurücknahme der Studieneinwilligung (n=5)</li> <li>Tod (n=7)</li> <li>Lost to Follow-up (n=4)</li> <li>Nichteinhaltung der Studienmedikation (n=8)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum  | Studieninformation - 205888 (BRIGHTE)  |
|------------------------------|---|--|
|                              |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft (n=1)</li> <li>• Einschlusskriterien nicht länger erfüllt (n=5)</li> <li>• Andere (n=1)</li> </ul> <p><b>Placebo:</b><br/>Ausgeschlossen Patienten: n=15</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Wirksamkeit (n=3)</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis (n=3)</li> <li>• Tod (n=2)</li> <li>• Lost to Follow-up (n=4)</li> <li>• Nichteinhaltung der Studienmedikation (n=3)</li> </ul> <p><b>2. Nicht-randomisierte Kohorte (n=99)</b><br/>Ausgeschlossene Patienten (n=38)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Wirksamkeit (n=6)</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis (n=4)</li> <li>• Zurücknahme der Studieneinwilligung (n=1)</li> <li>• Tod (n=15)</li> <li>• Lost to Follow-up (n=1)</li> <li>• Unverträglichkeit der Studienmedikation (n=6)</li> <li>• Einschlusskriterien nicht länger erfüllt (n=4)</li> <li>• Andere (n=1)</li> </ul> |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung   |  |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Studiendauer:<br/>Beginn: 23.02.2015 (erster Patient, erste Visite)<br/>Ende: 22 June 2018 (letzter Patient, letzte Visite)<br/>für den Datenbankschluss der Woche-96 Analyse (14.August 2018)</p>  |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde   | Die Studie lief planmäßig bis zum Ende der Woche 96 und ging anschließend in die Follow-Up Phase über.   |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |   |  |

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

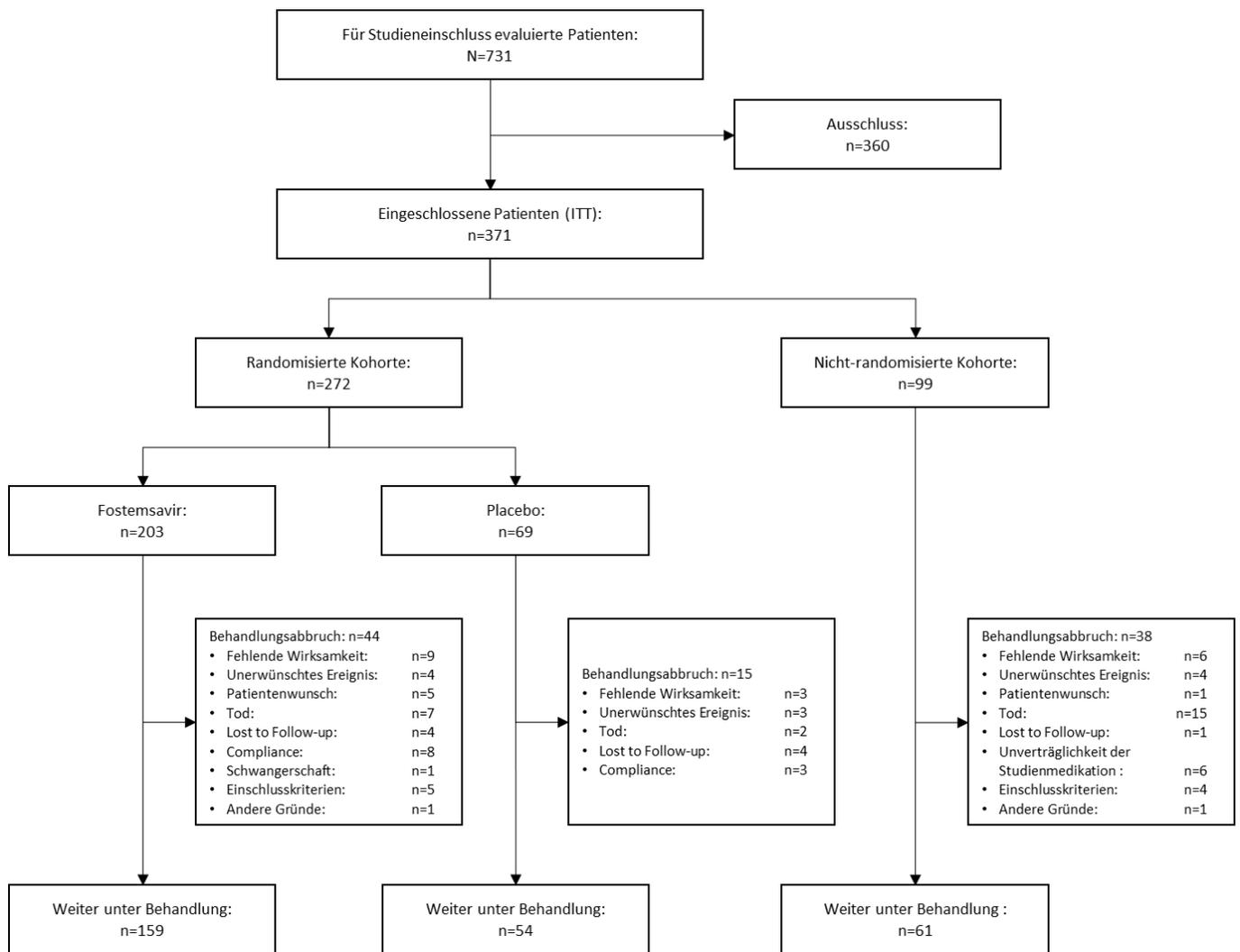


Abbildung 4-4: Flow-Chart Patientenfluss der Studie 205888 (BRIGHTE)

**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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-122 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205888 (BRIGHTE)

Studie: 205888(BRIGHTE)

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

| Genauere Benennung der Quelle   | Kürzel |
|---|--------|
| Clinical Study Report – FOSTEMSAVIR 205888 (BRIGHTE)<br>Week 96 Results, 205888 (AI438047): A Multi-Arm, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068 (GSK3684934, Fostemsavir) in Heavily Treatment-Experienced Subjects Infected with Multi-Drug-Resistant HIV-1 | A      |

**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:

Bei der Studie 205888 (BRIGHTE) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, mehrarmige Phase-III-Studie.

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

---

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 205888 (BRIGHTE) handelte es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, mehrarmige klinische Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie 205888 (BRIGHTE) handelte es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte, mehrarmige klinische Studie. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben 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:

---

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, es erfolgte eine Verdeckung der Gruppenzuteilung, Patienten und behandelnden Personen waren verblindet. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingeschätzt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHTE) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Viruslast****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Viruslast Responder****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Veränderung der CD4+ Zellzahl****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Veränderung der CD8+ Zellzahl Absolut****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Veränderung der CD4+/CD8+ Zellzahl Absolut****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Veränderung des EQ-5D-3L VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Veränderung Functional Assesment of HIV Infection (FAHI)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHTE) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja       nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Ereignisse der CDC-Kategorie C****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfer und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHT) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl die Patienten als auch Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

---

**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:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

---

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

ja     nein

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

---

Es wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie 205888 (BRIGHTE) ergibt sich kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

---